

**К. Д. ДУКА
С. І. ІЛЬЧЕНКО
С. Г. ІВАНУСЬ**

***Хронічний
бронхіт у дітей та
підлітків -
минуле, сучасне та
майбутнє***

Дніпропетровськ-2013

ББК - 54.12+57.33

УДК - 616.233-002-036.1-06-053.6:311.213.6

Д 81

Дука К. Д., Ільченко С. І., Іванусь С. Г. Хронічний бронхіт у дітей та підлітків – минуле, сучасне та майбутнє.-Дніпропетровськ, 2013.-300 с.

В монографії представлено результати десятирічних епідеміологічних та клініко-експериментальних досліджень авторів щодо розповсюдженості та особливостей перебігу хронічного бронхіту в підлітковому віці на фоні визначених сучасних факторів ризику, нові дані про механізми розвитку порушень дренажної функції бронхо-легеневої системи, що поглиблює уявлення про патогенетичні особливості розвитку хронічного запалення в бронхах та розширює діагностичні, профілактичні та лікувальні можливості. На основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних показана можливість діагностики з високою точністю хронічного бронхіту та прогнозування його розвитку у дітей та підлітків з рецидивним бронхітом. Книга розрахована на широке коло лікарів – педіатрів, лікарів загальної практики, аспірантів та клінічних ординаторів вищих навчальних закладів.

Рецензенти:

Майданник В. Г.- доктор медичних наук, академік НАМН України, віцепрезидент Асоціації педіатрів України, завідувач кафедри педіатрії №4 НМУ ім. акад. О. О. Богомольця

Речкіна О. О. - доктор медичних наук, провідний фахівець ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського АМН України»

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» - протокол №10 від 25.04.2013 р.

ВСТУП

Неспецифічні захворювання органів дихання у дітей та підлітків останнім часом викликають велике занепокоєння у пульмонологів, що пов'язано зі зростанням захворюваності, поширеності інвалідизації та смертності від них у дорослих. Але відомо, що переважно вся хронічна патологія дорослих починає формуватися у дитячому віці.

Проблема хронічного бронхіту (ХБ) у дітей та значення цієї патології в дитячій пульмонології – предмет багатолітніх дискусій. Насамперед це стосується питань існування первинного хронічного бронхіту у дітей, можливості його виникнення на тлі повторних інфекційних бронхітів. На сьогодні ХБ виділено в сучасній вітчизняній клінічній класифікації захворювань органів дихання у дітей та підлітків (і це відповідає переліку десятої МКХ). В останні роки з'явилися праці, що свідчать про можливість формування ХБ у дітей, як окремої нозологічної форми. Літературні дані про критерії діагностики ХБ, як самостійного захворювання у дітей, та особливості клінічного перебігу малочисельні.

Взаємовідносини рецидивного бронхіту (РБ) у дітей та хронічного бронхіту дорослих на сьогодні віддиференційовано тільки у класифікації, а в практичній пульмонології – проблема можливості трансформації РБ в інші нозологічні форми залишається невизначеною. Очевидно, що патогенез формування хронічного запалення на тлі РБ, через проміжні форми, має комплексний характер та завжди носить виражену індивідуальність. Сучасні умови, як соціальні так і екологічні, теж впливають на особливості його розповсюдженості та клінічного перебігу. Це диктує необхідність повторного аналізу розповсюдженості ХБ у регіонах, ретельного та глибокого вивчення в віковому аспекті, виявлення джерел та ранніх ознак формування хронічного запалення.

У сучасних наукових працях йде дискусія і про хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), як нову проблему пульмонології дитячого віку. Насамперед, це стосується можливості прогнозування та профілактики в сучасних умовах ХОЗЛ дорослих в дитячому та підлітковому віці, опираючись на виявлення ранніх ознак незворотних змін в бронхах.

Однією з сучасних й маловивченою є проблема прогнозування стану здоров'я дітей з бронхолегеневою дисплазією (БЛД), що відноситься до хронічних обструктивних захворювань органів дихання дитячого віку. Численність групи дітей з БЛД зростає, починаючи з періоду новонародженості. За останні роки, завдяки удосконаленню методів механічної вентиляції та реанімаційних дій, ця патологія набула нових

особливостей клінічного перебігу, що потребує вивчення. Враховуючи неможливість проведення спірометричного дослідження у дітей в ранньому віці, дитяча пульмонологія потребує впровадження нових методів оцінки функції дихання, без активної участі пацієнта в дослідженні.

Формування РБ і трансформація його у ХБ та ХОЗЛ пов'язано з порушенням дренажної та метаболічної функції легень в умовах хронічної гіпоксії, інтоксикації та оксидативного стресу. Однією з причин розповсюдженості рецидивного бронхіту та його трансформації в хронічний може бути також порушення гомеостазу в системі протеолізу, зміні активності антипротеаз. Ще недосконало вивченою є також проблема існування набутого дефіциту альфа-1-антитрипсину у дітей, що хворіють на РБ або ХБ, в умовах антиоксидантного дисбалансу. Є дані про те, що гетерозиготний тип дефіциту, що характеризується незначним зниженням рівня альфа-1-антитрипсину у крові, реалізується в обструктивну патологію при наявності дії певних факторів, що на сьогодні в популяції дітей ще не визначено. В дитячій пульмонології такі питання потребують подальшого глибокого аналізу та вивчення.

В структурі причин розвитку рецидивних та хронічних запальних процесів бронхолегеневої системи, істотної значущості набувають сучасні, так звані „атипічні” внутрішньоклітинні інфекції, що призводять, на тлі дизергії місцевих факторів захисту, до персистенції в бронхах, розвитку неспецифічної гіперчутливості, зміні дренажної функції та ризику незворотних морфологічних змін. Стан мікрофлори верхніх дихальних шляхів у дітей з повторними респіраторними захворюваннями ретельно вивчається, а роль нормальної мікрофлори нижніх дихальних шляхів в формуванні хронічного запалення в бронхах в дитячому віці потребує уточнення.

Поглиблюються знання про існування станів недостатності біоенергетичного потенціалу клітин організму, так званого «енергодефіцитного діатезу», як предиктора ризику розвитку хронічних захворювань в різних системах організму. Враховуючи можливість медикаментозної корекції енергодефіцитів в сучасних умовах, стан клітинного енергообміну у дітей, на тлі рецидивних бронхітів, теж вимагає подальшого вивчення.

Серед основних причин ХОЗЛ у дорослих вважають фактори зовнішнього середовища. Так чому ми не враховуємо ці фактори у дітей та підлітків? По перше – це тютюнопаління. За даними Міністерства охорони здоров'я України вже у 7-8 класі палять до 8-12% школярів, а до 11 класу вже палять половина хлопців та чверть дівчат. А та частина дітей

та підлітків, які не палять, змушені вдихати навколишній тютюновий дим. Давно відомо, що пасивне паління в 2-3 рази підвищує респіраторну захворюваність дітей раннього віку, а саме обструктивними бронхітами. Забрудненість атмосферного повітря також несприятливо впливає на функцію органів дихання. Це було доведено в наших багаторічних дослідженнях. В зонах підвищеного забруднення внаслідок довготривалого впливу атмосферних забруднень відбувається зниження функціональних показників, підвищення реактивності бронхів. Зафіксовано вірогідно вищий відсоток школярів, що мають знижені на 10-20% від вікової норми показники функції зовнішнього дихання. Не можна не враховувати і відносно низький соціально-економічний статус українських сімей, що також приводить до підвищеної респіраторної захворюваності серед дітей та підлітків.

Таким чином, жодне з хронічних захворювань легень, що виникають у дитячому віці, не можуть бути аналогом ХОЗЛ у дорослих у тому розумінні, яке відповідає цій нозологічній формі. Але цілий ряд захворювань і вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища можуть в певній мірі сприяти розвитку цього захворювання. Роль цих станів в патогенезі ХОЗЛ у дітей потребує подальшого детального вивчення.

В даній монографії представлено результати десятирічних епідеміологічних та клініко-експериментальних досліджень авторів щодо розповсюдженості та особливостей перебігу хронічного бронхіту в дитячому віці на фоні визначених сучасних факторів ризику, нові дані про механізми розвитку порушень дренажної функції бронхолегеневої системи, що поглиблює уявлення про патогенетичні особливості розвитку хронічного запалення в бронхах та розширює діагностичні, профілактичні та лікувальні можливості. В роботі уточнено особливості сучасного клінічного перебігу бронхолегеневої дисплазії та визначено, що клінічні симптоми хронічних бронхітів у дітей після перенесеної БЛД мають схожість з симптомами ХОЗЛ у дорослих. Вперше визначені нові діагностичні критерії ризику трансформації рецидивних бронхітів у хронічні та ХОЗЛ дорослих з позицій порушення дренажної та метаболічної функції через ремоделінг бронхів.

Авторами підтверджено існування хронічного бронхіту у дітей як окремої нозологічної форми та уточнено фактори ризику його формування. На основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних показана можливість діагностики з високою точністю хронічного бронхіту та прогнозування його розвитку у дітей та підлітків з рецидивним бронхітом.

РОЗДІЛ 1. Сучасні умови формування хронічних захворювань органів дихання у дітей та підлітків.

Відсутність єдиної точки зору на патогенетичні механізми розвитку хронічного бронхіту не заважає створенню раціонального алгоритму лікування, який є необхідним при сучасному епідемічному характері розповсюдженості ХБ.

На сьогодні від 20 до 65% дитячої популяції часто (3-5 разів і більше на рік) хворіє гострими респіраторними вірусними інфекціями. Частка таких дітей складає 25-50% від всіх випадків захворювань дітей. Це діти з обтяженим біологічним анамнезом, функціональними та морфологічними особливостями, тобто діти з ризиком розвитку у них хронічного захворювання.

Численні дослідження, які проведені в різних країнах, показали значне зростання поширеності ХБ за останні 10-15 років. За даними НДІ РАМН у 2008 році розповсюдженість ХБ серед підлітків складала 42,6 на 10 000 підліткового населення, а серед дітей від 0 до 14 років – лише 22,1. В Україні захворюваність і смертність від ХБ серед дорослого населення зростає. Біля 7% населення страждає від хронічного обструктивного бронхіту. Однак розповсюдженість хронічного бронхіту у підлітків України за останні 5 років дещо зменшилась - з 64,7 в 2002 р. до 32,2 на 10 000 підліткового населення в 2008 році, що можливо пов'язано часом з некоректною трактовкою діагнозу при бронхообструктивному синдромі та значним розповсюдженням діагнозу рецидивуючий бронхіт [1-5].

За даними вітчизняних досліджень в дитячому віці в структурі ХНЗЛ превалює бронхіальна астма (40%) і рецидивуючий бронхіт (40%), а первинний ХБ складає лише 3% [5-10]. У підлітковому віці кількість хворих на бронхіальну астму збільшується до 70%, первинного ХБ до 20%, а діагноз рецидивуючого бронхіту взагалі зникає.

В останні роки виникла потреба визначення питання формування хронічного обструктивного захворювання у дітей. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у дорослих вважається захворюванням людей старших 40 років. Основною причиною захворювання є довготривале паління або вдихання інших частинок та газів. У визначенні ХОЗЛ відзначається характерне для нього незворотне обмеження повітряного потоку, яке має прогресуючий характер і пов'язано з аномальною запальною реакцією легень на шкідливі частинки і гази. Підкреслюється, що хронічне обмеження повітряного потоку є наслідком ушкодження дрібних дихальних шляхів (обструктивний бронхіоліт) і деструкцією паренхіми легень (емфізема). Саме хронічне запалення

дрібних дихальних шляхів приводить до цих змін. Недавні наукові дослідження вказують на те, що ХОЗЛ піддається терапії та може бути попереджуваним. Серед причин ХОЗЛ основну увагу приділяють факторам навколишнього середовища, таким як паління, довготривалий вплив професійних факторів, пил, хімічні подразники) та атмосферне/ домашнє забруднення повітря [11-17].

Відомо, що не у всіх випадках фактори ризику викликають ХОЗЛ. Механізми виникнення та розвитку цього захворювання ще в значній мірі не вивчені, і можливо, що однією з причин, сприяючих виникненню ХОЗЛ, є хронічні запальні захворювання легень, що виникають у дитячому віці, продовжуються у підлітків та переходять до дорослих. В першу чергу це ті захворювання, які захоплюють обоє легень та мають перебіг з переважним ураженням дрібних дихальних шляхів та паренхіми легень. Є також дані про те, що антенатальне ураження легень може теж бути фактором ризику для формування ХОЗЛ у дорослих (І.К.Волков, 2011).

Частота хронічних захворювань легень у дітей в Україні не відома. Існують дані про загальну респіраторну захворюваність та розповсюдженість окремих нозологічних форм (бронхіальна астма, муковісцидоз), а також дані окремих пульмонологічних центрів, які значно відрізняються у зв'язку з неоднозначним підходом до діагностики деяких захворювань. Офіційні статистичні дані не охоплюють всіх нозологічних форм ХЗЛ. Частота хронічних захворювань легень без бронхіальної астми становить 0,6-1,2 на 1000 дитячого населення.

Відомо, що за останні роки відмічається ріст респіраторної захворюваності, а також збільшення числа хворих з хронічними захворюваннями легень і вродженими вадами розвитку, які і є основою для деяких хронічних захворювань легень.

Згідно існуючої класифікації відомі клінічні форми хронічних захворювань легень у дітей: бронхіальна астма, вроджені вади розвитку легень, облітеруючий бронхіоліт, хронічний бронхіт, інтерстиціальні захворювання легень, дефіцит альфа-1 антитрипсину, синдром циліарної дискінезії, бронхолегенева дисплазія.

Продовження дискусії щодо хронічних захворювань органів дихання у дітей та можливості формування у них ХОЗЛ вимагають подальшого досконалого вивчення цього питання, що ми і поставили своїм завданням при написанні цієї монографії.

1.1. Етіопатогенетичні аспекти хронізації бронхолегеневого запалення в дитячому віці

Патогенез хронічного бронхіту складний. На відміну від ХБ дорослих, де у виникненні і розвитку захворювання суттєву роль грають летучі поллютанти та неіндиферентний пил, у дітей основне значення надається інфекційним факторам [14, 15, 17].

Розвиток хронічного запалення в бронхах, як правило, пов'язують з перенесеними в ранньому віці гострими респіраторними захворюваннями [11, 12, 14, 15]. Автори не виключають, що, при певних умовах, затяжні бронхолегеневі захворювання раннього віку можуть привести до фіброзних змін легеневої тканини та ініціювати розвиток ХОЗЛ.

Вирішальне значення в виникненні гострих бронхітів та пневмоній у дітей відводять вірусним інфекціям: РНК-віруси, а особливо РС-вірус, віруси парагрипу та грипу А і В.

Найбільш частою причиною розвитку гострого обструктивного бронхіту є RS-вірус, який у дітей перших місяців життя уражає нижні дихальні шляхи (75-85% випадків), та вірус парагрипу III типу. Відомий зв'язок хронічного запалення, в тому числі бронхіту, з перенесеним в перші роки життя бронхіолітом [3, 18-25]. Є повідомлення, що у 50-60% дітей, що хворіли на бронхіоліт з підтвердженою аденовірусною патологією, в подальшому формується хронічний бронхолегеневий процес.

Деякі автори вказують на роль кору та кашлюку. При дії інфекційних агентів на незрілі тканинні структури розвиток хронічного запалення в бронхах ймовірний вже в ранньому дитячому віці. Вивчається [21, 23, 24] роль персистуючої інфекції бронхів, що викликана внутріклітинними збудниками. Для цих інфекцій характерні спалахи хвороби навесні та восени. На частку риновірусної, ентеровірусної, аденовірусної, мікоплазменної інфекцій припадає не більше 10% випадків гострого обструктивного бронхіту під час епідемічних спалахів або спорадичних епізодів. У розвитку рецидивного бронхіту в дітей найбільш важливим фактором є також гостра респіраторна вірусна інфекція, особливо при частих захворюваннях у перші 2-3 роки життя, або перенесені в ранньому віці гострі бронхіти.

Ступінь репарації затяжних та рецидивних бронхітів на сьогодні залишається не до кінця вивченим. Привертає увагу той факт, що у деяких дітей раннього віку, що хворіли на ГРЗ з рецидивами бронхіту, або бронхіоліту, визначено ознаки дихальної недостатності та гіперреактивності бронхів, які залишаються в підлітковому віці. Відмічено ймовірність формування бронхіальної астми у atopіків, рідше – хронічного

бронхіту, а при довготривалому контакті з різними тригерними факторами (ксенобіотики, тютюновий дим) - хронічного обструктивного захворювання легень дорослих [24]. Загальноприйнятою морфологічною основою клінічних варіантів запалення є деструктивні зміни, переважно в дистальних відділах бронхів, альвеолах, інтерстиціальній тканині з можливим її фіброзом. Ступінь та структурні особливості ушкоджень залежать від властивостей збудників, вікової та індивідуальної резистентності бронхолегеневих структур, а також функціонального дисбалансу протеазно-антипротеазної системи.

У старшому віці значну роль відіграє масивна вірусно-бактеріальна інфікованість і/або персистенція опортуністичної мікрофлори [2]. За даними деяких авторів, практично ніколи не буває захворювання суто вірусного походження – вірус є поштовхом, тригером для початку розвитку хвороби. Етіологія формування ХБ також різноманітна – це вірусні асоціації, вірусно-мікоплазмені, вірусно-бактеріальні, вірусно-бактеріально-грибкові та персистенція опортуністичної інфекції.

За даними С. В. Рачинського, І. К Волкова та співавт. (2002, 2006), мікробний спектр при хронічних бронхолегеневих захворюваннях у дітей в періоді загострення представлений переважно двома пневмотропними мікроорганізмами. *Haemophilus influenzae* є домінуючим причинним фактором інфекційного процесу, складаючи 61-70%, з яких у 27% випадків цей збудник знаходиться в асоціації із пневмококом [24]; на другому місці – пневмокок (виділяється у 35% хворих). Значно рідше визначається участь в етіології *Branchamella catarrhalis* (4-10%), *Proteus mirabilis* (2,2%), *Klebsiella pneumoniae* (1,1%), *Streptococcus pyogenes* (1,1%), *Staphylococcus aureus* (0,1%). Приблизно у третини хворих виявляється асоціація цих мікробів, що зумовлює більш тяжкий перебіг захворювання.

Wilson R., Sykes D. A., Watson D. Greenston M. [25] показали, що *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* можуть ушкоджувати циліарний епітелій, погіршувати функцію війок. Розмноження мікроорганізмів приводить до подальшого прогресування запалення, як самотійно пошкоджуючи структуру бронха, так і внаслідок активізації ензимів запальних клітин, що призводить до розвитку панбронхіту та перибронхіту. В подальшому може формуватись деформуючий бронхіт.

У дитячому віці саме інфекційні фактори та порушення мікробіоценозу слизових оболонок респіраторного тракту є одними з більш значущих причин трансформації рецидивуючого запалення бронхів у хронічне з наявністю процесів порушення їх структури. Саме нормальна мікрофлора є першим бар'єром, що захищає організм від патогенних мікроорганізмів (так званий «колонізаційний імунітет»).

Ознакою нормальної мікрофлори є наявність її антагоністичних властивостей до патогенних бактерій у поєднанні з нешкідливістю для людини. Здорові новонароджені мають стерильні дихальні шляхи. Колонізація *S. Pneumoniae*, наприклад, проходить протягом перших 2 років життя і виділяється з верхніх дихальних шляхів у 20–40 % здорових дітей та 10-20% здорових дорослих. Аналогічно *M. Catarrhalis* визначається у 78 % здорових дітей та у 1–5 % здорових дорослих.

Загальний рівень та склад нормальної мікрофлори формується до 16-18 років, а потім залишається без значних змін. Таким чином, склад мікробного біоценозу організму періодично змінюється з віком, але кожний індивідум має характерні для нього природні угруповання, від яких і залежить активність та адаптивний потенціал захисних механізмів слизових оболонок дихальних шляхів [25]. Доведено, що у дітей дошкільного віку з частими повторними респіраторними захворюваннями постійно утримується кількісний та якісний дисбаланс мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів, інформативним критерієм якого можна вважати різке зниження, або повну відсутність індигенної мікрофлори (аерококи та лактобактерії) з наявністю *Staphylococcus aureus* (61,9%) та *Streptococcus haemoliticus* (25%), персистуючі властивості яких характеризуються збільшенням антилізоцимної активності.

Для ХБ характерно дифузне ураження бронхіального дерева. Морфологічно має місце гіперплазія слизових залоз, збільшення келихоподібних клітин, що призводить до гіперсекреції слизу. Зменшується кількість війчастих клітин, збільшується кількість мікроворсинок та потовщується базальна мембрана. Наслідком цього є порушення мукоциліарного очищення.

Ю. Г. Антипкін, Н. В. Власенко, А. П. Арабська (2009), виявили, що прояви змін миготливого епітелію слизової бронхів чітко залежать від активності ендобронхіту. При гнійному ендобронхіті різко зменшується кількість число війок, та спостерігається їх скорочення [3]. Особливе місце в розвитку та підтримці запалення має система простагландинів та лейкотриєнів, що підвищують проникність капілярів, секрецію слизу та скорочення гладеньких м'язів бронхів [2].

В останні роки активно вивчається роль хемокинів та цитокинів в патогенезі ХБ [2], однак значення цих факторів до кінця не встановлено.

Визначна роль в розвитку ХБ відводиться генетичним факторам. Клініко-генетичні дослідження свідчать про переважання обтяженої спадковості у хворих на ХБ в порівнянні зі здоровими. ХБ розглядається як захворювання з мультифакторним типом успадкування.

ХОЗЛ – серйозна медико-соціальна проблема в світі. Паління – основний фактор ризику розвитку ХОЗЛ. Але при поєднанні паління з конституційними і спадковими факторами ризик ХОЗЛ збільшується [15, 17, 83, 84].

Дефіцит альфа-1-антитрипсину, пов'язаний з «патологічними» фенотипами гену α_1 - це поки єдиний признаний генетичний фактор ризику розвитку тяжкого ХОЗЛ і швидкого зниження функції легень [85-92]. Роль функціонально «нормальних» фенотипів алелей α_1 , зокрема M2, M3, в розвитку хвороби обговорюється в літературі (А. А. Чебуркин, А. В. Чебуркин, 2009). При вивченні структури та функції протеаз визначено, що при розгляді патогенезу бронхолегеневої патології неможна орієнтуватись тільки на прямі кількісні показники гомо- або гетерозиготних форм дефіциту α_1 -АТ. При нормальних рівнях цього інгібітору можлива гіперпродукція еластази з ураженням легеневої тканини. Джерелом надмірної кількості еластази можуть бути альвеолярні макрофаги, що активовані екзогенними факторами, наприклад токсинами тютюну [92].

Гіперчутливість бронхів – інший незалежний прогностичний фактор швидкого зниження функції зовнішнього дихання у хворих з ХОЗЛ, що палять [89-92]. Заслуговує особливої уваги дані про роль гіперреактивності бронхів (ГРБ) в формуванні цього захворювання. Відомо, що ГРБ є високим ризиком прогресування та смертності від ХОЗЛ [93-96]. Приблизно у 87 % жінок, що палять є ГРБ, тоді як у чоловіків вона відмічається тільки в 63%. Крім того ризик ГРБ вище у жінок в період репродуктивного періоду, що дозволяє говорити про особу роль гормонального фону жінок в розвитку схильності до хвороб органів дихання [90].

В останні роки почав змінюватись стереотип ХОЗЛ. Цей діагноз все частіше стали ставити жінкам середнього віку, що помірно палять, а в деяких країнах, що зовсім не палять, а мають контакт з продуктами розпаду біоорганічного палива. На сьогодні в розвинутих країнах розповсюдженість ХОЗЛ практично однакова серед жінок та чоловіків. Наприклад, в Великобританії з 1990 по 1997 роки розповсюдженість ХОЗЛ серед чоловіків збільшилась на 25% та на 69% серед жінок. По прогнозам спеціалістів, розповсюдженість ХОЗЛ за 20 років к 2015 р. збільшиться на 43% серед чоловіків та на 142% серед жінок [32, 33, 96]. Доведено, що жінки більш чутливі до тютюнового диму через різницю в метаболізмі [34]. У жінок відмічається підвищене фіксування токсинів в легеневій тканині. Крім того, особливу роль грають полові гормони: стимуляція естрогенових рецепторів в легеневій тканині приводить до посиленого метаболізму диму

за рахунок виробки ферментів (цитохром Р-450), при цьому синтезуються оксиданти та окисники. Відмічено (С. І. Овчаренко, 2008), що оксидативний стрес більш виражений у жінок, що палять, ніж у чоловіків.

Існують окремі анатомо-фізіологічні особливості, які можуть пояснити гендерні особливості перебігу ХОЗЛ. У хлопців дихальні рухи відбуваються переважно за рахунок роботи діафрагми, а у дівчат – міжреберних та грудних м'язів, які мають менший функціональний резерв.

Естрадіол має вплив на концентрацію в крові ацетилхоліну, продукцію слизу бронхіального секрету, щільність $\beta 1$ - і $\beta 2$ -рецепторів в дихальних шляхах. За даними J. Fernando Martinez та співавт. (2007), у жінок з ХОЗЛ скоріше виникає зниження ОФВ1, в порівнянні з чоловіками.

Гіперреактивність бронхів у дітей може бути первинною або вторинною (індукованою) (Л. Ф. Казначеева, С. М. Гавалов, 2000). ГРБ - одна з причин розвитку бронхообструктивних синдромів та бронхіальної астми у дітей. Відомі різні причини формування вторинної ГРБ –хронічне запалення атопічного генезу, вірусні або бактеріальні збудники, ураження бронхолегеневої системи ксенобіотиками. ГРБ може бути первинним біологічним дефектом, виступати в ролі генетично обумовленим феноменом [97-100]. Якщо у хворого має місце генетична схильність до розвитку ГРБ, то можна очікувати розвиток не простого, а обструктивного бронхіту [101].

Таким чином ГРБ у дітей з РБ може бути обумовлена різними механізмами, а саме: бути генетично детермінованою, причому без атопії; може бути набутою внаслідок хронічної дії поллютантів, частих респіраторних захворювань при неспроможності факторів місцевого захисту слизових оболонок дихальних шляхів; та, нарешті, вона може бути пов'язаною з порушенням механізмів нервово-ендокринної регуляції [102-104]. На наш погляд, недостатньо вивченим на сьогодні залишається питання розповсюдженості ГРБ серед дітей з РБ та ХБ, наявність (або відсутність) взаємозв'язку між ГРБ та рівнем полових у цих дітей. Відповідь на ці питання дозволила б більш раціонально підходити до виділення груп ризику по формуванню ХОЗЛ в дитячому віці та проводити профілактичні заходи по його розвитку.

В виникненні ХОЗЛ значну роль грають імунореактивність організму в цілому та місцеві захисні механізми легень зокрема [105-107]. Останнім часом визначена роль в патогенезі запальних захворювань легень відводиться стан клітинного енергообміну [26, 108-117]. Висловлюється думка, що стійкість дитини до різних несприятливих факторів залежить від індивідуальних особливостей метаболізму, в тому числі і

мітохондріального. Знижений рівень енергетичного обміну може негативно впливати на перебіг багатьох захворювань, в тому числі бронхолегеневої системи, і на їх наслідки. Недостатність метаболізму і, відповідно, функцій приводить до уповільнення швидкості відновної реакції організму [26]. Діти, які страждають на рецидивуючі бронхіти на тлі персистуючих респіраторних інфекцій, виступаючих в ролі неспецифічних біологічних стресорів, постійно знаходяться у стані енергетичного дефіциту, а імунна система – у стані напруги. Використання розроблених в мітохондріальній медицині методів діагностики порушень клітинного енергообміну приводить до одного з важливих в теоретичному та практичному відношенні факту - існування різних типів індивідуального енергетичного статусу організму. Результати досліджень В. С. Сухорукова, А. Д. Царегородцевої, С. О. Ключникова та ін. (2005, 2006) доводять, що рівень мітохондріальної активності в клітинах різних систем впливає на шляхи реалізації запального процесу, що може мати різні результати (швидке одуження, затягування запалення, формування хронічного процесу).

Різна активність мітохондрій у хворих з одним і тим же захворюванням може свідчити про різну на генетичному рівні активність мітохондріальних ферментів. Доведено Ю. В. Разуваєвою, Т. В. Спичак, С. В. Петричук (2006), що стаж хронічного захворювання або термін дії патогенних факторів прямо впливає на розвиток декомпенсації гомеостазу в даній системі, формує вторинну мітохондріальну недостатність [114, 115]. Логічно припустити, що таку різницю в рівнях обміну можливо було б спостерігати у відносно здорових людей але, за даними літератури, при аналізі контрольних груп індивідуальні особливості є, але мало виражені. Це свідчить про те, що патологічні процеси виявляють порушення енергообміну, які приховані у здорових людей. Все вищевказане було підставою для проголошення про існування енергодефіцитного діатезу як прихованої форми відносної полісистемної недостатності цитоенергетичного статусу організму [26]. За попередніми даними 15-20% населення має приховані порушення енергетики. Можливо саме це є одним з факторів наявності групи дітей з частими респіраторними захворюваннями. В літературі існують дані про дію екопатогенних факторів на розвиток мітохондріальної дисфункції [112]. Проведені дослідження щодо ефективності терапії хронічних бронхолегеневих хвороб у дітей показали [114, 118], що наявність активації сукцинатдегідрогенази (СДГ) на тлі запального процесу є адекватною відповідною реакцією на існуючий запальний процес, і після лікування його рівень повинен зменшуватись.

Отже, наявність низького початкового рівня СДГ лімфоцитів може бути ознакою виснаження резервних можливостей організму та предиктором розвитку затяжних хронічних процесів у дітей. На основі цього можна припустити, що діагностика енергодефіцитних станів, зокрема зі зниженою СДГ, у дітей з РБ, може бути корисною у визначенні групи ризику з розвитку ХБ. Це потребує подальшого вивчення та уточнення.

Розбіжності в індивідуальному рівні енергообміну диктують свої вимоги до лікування. В той же час бактеріальні токсини, продукти метаболізму і циркулюючі в підвищеній кількості біологічно активні речовини мають інгібіруючу дію на окислювально-відновні ферменти і негативно сприяють на перебіг запального процесу. В літературі обговорюється (В. Г. Майданник, Ю. В. Митина (2006), В. В. Гармаєва (2007), Г. М. Дементьєва та спів. (2007), Г. С. Сенаторова та співавт. (2009)), що захисні властивості імунокомпетентних клітин пов'язані з порушенням клітинного енергетичного обміну. На фоні цих порушень знижується рівень адаптації дитини до гіпоксії та інфекційним збудникам. Високо залежними від рівня окислювального фосфорилірування є процеси фагоцитозу, секреції інтерлейкінів та імуноглобулінів, міграції та адгезії [118-122]. При визначенні ферментного статусу організму найбільш інформативними є визначення активності дегідрогеназ лімфоцитів: сукцинатдегідрогенази (СДГ), альфа-гліцерофосфатдегідрогенази (а-ГФДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ). Одним з ключових ферментів аеробного метаболізму є СДГ [26]. СДГ є маркерним ферментом мітохондрій, що міцно пов'язаний з їх внутрішньою мембраною і відбиває їх функціональний стан. а-ГФДГ забезпечує перенос електронів всередину мітохондрій, тому здійснюється швидке утворення енергії в клітині. Зниження активності а-ГФДГ призводить до порушення процесів тканинного дихання і свідчить про перехід на менш економічний шлях обміну [26, 113]. ЛДГ здійснює відновлення лактата з пірувата і є одним з основних ферментів, що завершують анаеробний гліколіз.

Цитохімічні дослідження в пульмонології були розпочаті Нарцисовим Р.П. та спів. (1998). Ним була встановлена кореляція ферментного статусу лейкоцитів з динамікою запального процесу при пневмоніях [108]. Рядом авторів (О.І. Шабельникова (2005), Ю. В. Разуваєва, Т. В. Спичак, С. В. Петричук (2006)) виявлено порушення енергообміну в клітинах крові (лімфоцитах і нейтрофілах) при гострих та хронічних пневмоніях. Відмічено пригнічення активності СДГ та а-ГФДГ в клітинах крові, що корелювало з тяжкістю перебігу захворювання [113, 117]. При дослідженні ЛДГ крові при цій патології було встановлено

підвищення активності ферменту в залежності від вираженості запального процесу. Встановлено зв'язок підвищення рівня активності ЛДГ лаважної рідини бронхів у хворих на ХБ зі ступенем активності запального процесу [116]. Результати дослідження СДГ та кислої фосфатази в епітеліальних клітинах бронхів у дітей раннього віку при затяжних та рецидивуючих захворюваннях легень було представлено в роботах Т. Н. Баяндиної (1973). Були відмічені високі показники ферментів при гнійному ендобронхіті у порівнянні з катаральним, що розцінено як захисну реакцію епітелію на розвиток запалення [122].

Доступними та інформативними для динамічної оцінки інтенсивності аеробних окисних процесів в організмі є цитохімічні тести на активність СДГ лімфоцитів периферичної крові (кількісний цитохімічний метод, модифікований Р.П.Нарцисовим, 1969), а також інших мітохондріальних ферментів: ЛДГ, ГДГ. Морфометричними методами встановлено, що функціональна активність мітохондрій лімфоцитів у дітей з мітохондріальними захворюваннями достовірно знижена на 11-23% у порівнянні із здоровими дітьми. Р. П. Нарцисовим і В. С. Сухоруковим (2000) отримані дані про достовірну кореляцію функціональної активності мітохондрій лімфоцитів, що відображала полісистемну мітохондріальну недостатність з тестом RRF в біоптатах скелетних м'язів [123].

При електронній мікроскопії знаходять зміни, характерні для глибоких пошкоджень мітохондрій [123]: значне накопичення органел під сарколемою; поліморфізм, з наявністю крупних, подовжених, відбрунькуваних форм і/або переважання мілких овальних органел; дезорганізація архітектоники та структури крист, їх набухання, фрагментація та втрата; наявність депозитів кальцію, кристалічних включень; лізис органел за участю лізосом, утворення мембранних тілець.

Серед морфологічних проявів апоптозу є і формування везикул, оточених мембраною, їх відбрунькування. В подальшому відбувається поглинання везикул і залишків клітини сусідніми клітинними структурами і макрофагами без наступного розвитку запалення і мучотканинного заміщення [123]. Велике значення для оцінки рівня МОС в організмі має визначення рівня оксиду азоту, для чого використовують різні методи. Серед найбільш поширених: вимірювання рівня L-аргініну в крові за допомогою реакції Т. Сакагучі [26], оцінка рівня NO за концентрацією нітратів та нітритів в сечі або крові хворого.

На сьогодні в розвитку дихальних розладів при хронічних запаленнях бронхолегеневої системи велике значення віддається порушенню діяльності дихальної мускулатури. Досить багато досліджень щодо стану дихальних м'язів, їх витривалості в умовах гіпоксії у дорослих пацієнтів,

зокрема з хронічними обструктивними захворюваннями [123-137]. Виявлено зниження рухливості діафрагми, зменшення рухливості міжреберних м'язів у хворих на ХБ [136]. Існує теорія розвитку втоми респіраторної мускулатури при бронхолегеневих захворюваннях [125,127]. Тому у хворих з хронічними запальними захворюваннями бронхолегеневої системи для висновку про стан енергообміну нарівні з цитохімічними дослідженнями проводяться морфологічні дослідження дихальних м'язів.

Jimenez-Fuentes M. A., Gta J. (2006) виявили зміни структури міжреберних м'язів і великі скоплення мітохондрій в волокнах м'язів. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta J. (1999) виявили аналогічні зміни в діафрагмальному м'язі, що на їх думку має вплив на тяжкість захворювання [137]. Ступінь механічної активності, яка виявлялась при дослідженні механіки дихання в клініці та експерименті, була великою і могла забезпечуватись достатньо розвинутою системою еластичних гладком'язових волокон і системою регуляції їх функції.

Вивчення парадоксальних явищ в механіці дихання (Ф. Ф.Тетенев, Т. М. Бодрова та співавт. (2006), С. М. Авдєєв (2004), А. А. Белов, Н. А. Лакшина (2010)) дозволило висунути теорію механічної активності легень, сформулювати уявлення про асинфазний опір легень, роз'яснити природу неспецифічних показників вентиляції легень і механіки дихання щодо діагностики основних форм патології легень, сформулювати нове пояснення нееластичного опору легень. Ретроспективне вивчення кривої транспульмонального тиску і об'єму легень в клініці та експерименті дозволило виділити біля 10 різних варіантів функціонального сполучення поміж внутрішнім і зовнішнім джерелом механічної енергії, що забезпечує вентиляцію легень. Сутність цих варіантів потребує подальшого розгляду та вивчення [124-126].

З практичних позицій дихальні м'язи (ДМ) можна розділити на інспіраторні та експіраторні. Головним інспіраторним м'язом є діафрагма, вклад якої в забезпечення видиху у здорової дитини складає приблизно складає 70%. Скорочення діафрагми приводить до підвищення позитивного тиску в черевній порожнині та від'ємного – в грудній. До інших інспіраторних м'язів відносять mm. sternocleidomastoideus, mm. scaleni, mm. intercostalis. До експіраторних відносять абдомінальні м'язи. Сила ДМ залежить від кількості активованих волоконць, частоти стимуляції, довжини та ступеню вільності руху ДМ. Всі ці закономірності описуються у співвідношеннях: сила-частота, сила-довжина, сила – швидкість. При цьому сила-довжина є найбільш важливим співвідношенням [124]. Порушення функції дихання поділяється на стомлення ДМ та слабкість ДМ. Стомлення ДМ – це стан, коли сила та

швидкість ДМ знижується в результаті надмірної роботи. Слабкість ДМ – стан, при якому сила ДМ знижена в умовах «спокою». Причиною слабкості ДМ частіше є метаболічні, запальні та дегенеративні зміни, що призводять до порушення функції самих м'язів або нервів. Особливу проблему в теперішній час мають нейроміопатії критичних станів, які є причиною м'язової слабкості у 25-33% всіх хворих, що отримували ШВЛ [125].

При ХОЗЛ у дорослих [127, 130, 133-135] відбуваються зміни у роботі респіраторної мускулатури, насамперед, м'язів вдиху, про що свідчить зниження такого показника як РІ мах у більшості хворих на ХОЗЛ. М'язи експіраторної групи страждають лише при значній бронхообструкції та гіперповітряності легень. Найвищий ступінь зниження сили інспіраторних м'язів спостерігається у хворих на ХОЗЛ І ст. Це зумовлено тим, що в умовах постійної бронхообструкції саме на м'язи вдиху припадає більше навантаження, яке виступає як тренувальний чинник.

Встановлено (Т. О. Перцева, О. В. Мироненко, 2005), що респіраторна мускулатура курців зазнає значного негативного впливу вже на першій стадії захворювання. Із збільшенням стажу паління спостерігається компенсаторне підвищення сили дихальних м'язів: встановлено значний кореляційний зв'язок між силою інспіраторних м'язів та індексом «пачка/рік» у хворих на ХОЗЛ ІІІ ст. [127].

Розвиток функціональних порушень дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ супроводжується біохімічними змінами в організмі, проявом яких є підвищення рівня КФК та ЛДГ як ферментів, що відображують надмірну роботу мускулатури на І та ІІІ стадіях ХОЗЛ, а також порушення мікроелементного гомеостазу: збільшення рівня кальцію у сироватці хворих на ХОЗЛ та зниження магнію. Співвідношення вмісту кальцію та магнію (Ca/Mg) є більш показовим у діагностиці дисфункції дихальних м'язів, ніж оцінка окремих показників. При збільшенні сили м'язів вдиху у хворих на ХОЗЛ значною мірою підвищується толерантність до фізичного навантаження, зменшується ступінь тяжкості задишки та артеріальної гіпоксемії, знижується загальний легеневий опір, а також покращується самопочуття, що свідчить про клінічну ефективність лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням стану дихальних м'язів [127, 138-141].

У дітей ця проблема вивчена менше. В дослідженнях іноземних вчених Koechlin C., Matecki S., Jaber S. (2005), Koumbourlis A.C. (2006), Stern D. A. (2007) визначено, що протягом підліткового віку витривалість дихальних м'язів змінюється: на початку періоду (12-14 років) вона значно нижча, чим у більш старших. Проте причини цих вікових

особливостей, їх роль в порушенні дренажної здібності легень підлітків потребує уточнення [142-144].

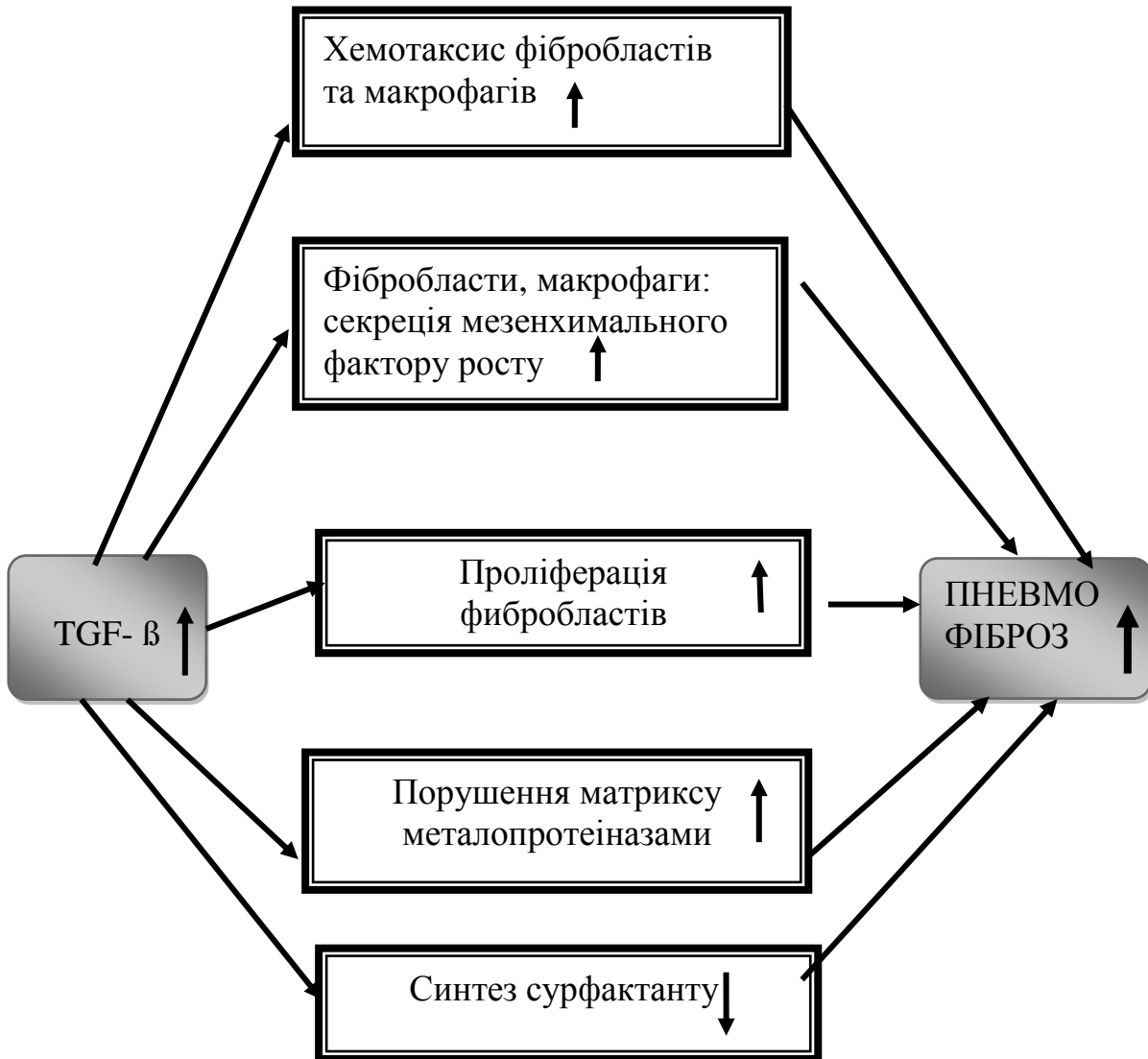
На сьогодні вивчається роль трансформуючого фактору росту β (TGF- β) в розвитку ХОЗЛ у дорослих (Boer W. (1998), F. H.Y. Green (2004), Л. О. Степанищева та співавт. (2006). TGF- β - один з самих універсальних маркерів, що впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення (в першу чергу макрофагів). При дії на імунну систему превалюють його інгібіруючі ефекти. Фактор подавляє гемопоез, синтез запальних цитокінів, відповідь лімфоцитів на ІЛ-2, 4, 7, формування цитотоксичних НК-клітин і Т-клітин [145-149]. TGF- β посилює синтез білків міжклітинного матриксу, колагену, активує нейтрофіли, сприяє новоутворенню сполучної тканини та судин. TGF- β , стимулює зміни в структурі стінки бронхів, його ремоделювання. Ця морфологічна перебудова призводить до частково зворотної або незворотної обструкції дихальних шляхів, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ. TGF- β грає велику роль в потенціюванні апоптозу бронхіальних епітеліальних клітин [148-150].

Доведено N. Hagimoto, K. Kuwano, H. Miyazaki (2003), що рівень цього фактору вище в бронхоальвеолярній рідині і екстрацелюлярному просторі у хворих на ідіопатичний фіброз легень. В експериментальних роботах на тваринах визначена висока експресія даного фактору в альвеолярних макрофагах в гостру стадію загострення і в епітеліальних клітинах бронхіального дерева в пізню стадію легеневого фіброзу [148].

В роботах американського фізіолога F. Green (2002) показано, що хронічна легенева хвороба, що супроводжується легневим фіброзом, може бути наслідком гострого ураження легень і запалення [147]. Запальна реакція супроводжується міграцією клітин запалення, активацією прозапальних цитокінів і секрецією матрикс-руйнуючих протеїназ. Після ініціації запалення в нормі відбувається відновлення, при дисрегуляції репарації виникає прогресування «неадекватного» пневмофіброзу.

На рис.1.1 представлено схематично роль трансформуючого фактору росту в розвитку пневмофіброзу. Наявність повторних запальних процесів з ушкодженням епітеліальної тканини виснажує здатність до реепітелізації, розвивається неадекватний процес заживлення, послаблюється зовнішньоклітинна матриця, виникає надмірне преміщення фібробластів до уражених ділянок. В нормі в ендотелії бронхів фактор не визначається, поява його в зовнішньоклітинному просторі є прогностичним критерієм патологічного фіброзу [145, 146]. Нові дослідження свідчать про те, що металопротеази (MMPs) можуть бути не тільки притягнуті до запального процесу, але і активізувати цитокіни, що ініціюють легневий фіброз [151-153]. При

обстеженні дорослих з ХБ визначено, що TGF- β має поліморфізм, існують генотипи, що не сприяють пневмофіброзу [140, 141]. Цим можна пояснити, що тільки чверть курців хворіють на ХОЗЛ. Доведена роль TGF- β в розвитку ХОБЛ у дорослих [154, 155].



**Рис. 1. 1. Роль TGF- β в розвитку «неадекватного» пневмофіброзу
(F. Green, 2002)**

В експериментальних роботах вивчається роль даного фактору в розвитку бронхолегеневої дисплазії у дітей в неонатальному періоді. Високий рівень TGF β 1 у мишей порушує диференціацію епітелію та пригнічує синтез фосфоліпідів, протеїнів сурфактанту. У недоношених зафіксовано підвищення рівня в випадках розвитку хронічної хвороби легень [156-158]. Даних з цього приводу відносно дітей та підлітків, що

страждають на РБ та ХБ в доступній літературі немає. Вивчається роль паління, як активного так і пасивного, як предиктору розвитку ХБ у дітей та підлітків. Gilliland F. D., Li Y. F., Peters J. M. (2001) доведено, що паління вагітної призводить до збільшення епізодів шумного дихання у її дитини в перші 2 роки життя [159, 160].

Статистика свідчить, що за останні 10 років чисельність людей, що палять, збільшується [160-163]. Крім того, помолодшав вік початку тютюнопаління зі збільшенням числа курців серед людей молодого віку та підлітків. Дані мониторингу шкідливих звичок серед підлітків за період з 1999 р. по 2006 р. дозволив виявити дві важливі тенденції в тютюнопалінні. Перша – це зростання кількості дівчат, що палять. Друга тенденція – це зниження віку початку паління, що призвело до збільшення підлітків зі «стажем» паління. Результати опитування 7,5 тис. підлітків України (Н. С. Полька, О.В. Бердник, 2006) показали, що за період з 1999 року кількість дітей віком до 11 років, які вперше спробували палити, збільшилась з 34% до 42 % у хлопців, у дівчат – з 11% до 28% [160]. Ці дані збігаються з даними М. С. Журавльової, Н. П. Сетко (2006) щодо закономірностей розповсюдження тютюнопаління серед підлітків в Росії [162].

За даними Н. С. Башкірової в 2005 році у місті Дніпропетровську активно палили 67% юнаків та 29,2% дівчат віком 15-19 років [163].

Woodward A., Hill S., Blakely T. (2004) доведено зростання розповсюдженості та сумарної шкідливої дії пасивного паління на легені дітей [164].

Серед патологічних механізмів, які викликає тютюновий дим, діючи на дихальні шляхи, виділяють два основних - індукцію запалення та мутагенні і канцерогенні ефекти. Запальні реакції в трахеї та бронхах під впливом тютюнового диму проявляються гіперсекрецією слизу, гіперплазією слизових залоз та гіпертрофією непосмугованих м'язів в їх стінках. Змінами у дрібних дихальних шляхах в результаті запалення є фіброз, ульцереція, дифузне звуження бронхіол [165-169].

Загальним результатом дії запального процесу на бронхи є пригнічення функції в'їчастого епітелію, сповільнення мукоциліарного кліренсу, збільшення кількості келихоподібних клітин, накопичення активованих клітин запалення у стінках бронхів. Запальні ураження легеневої паренхіми проявляються емфіземою, патогенез утворення якої полягає в порушенні рівноваги між протеазами та антипротеазами в бік підвищення активності протеаз, насамперед еластази [170-175].

Гіперплазія клітин, підвищена секреція слизу та порушення дренажних механізмів викликають накопичення органічного матеріалу у дихальних шляхах, створюючи умови для бактеріальної колонізації,

постійного інфікування бронхів та фіксації запалення. Є всі підстави вважати, що в таких умовах зміни в чутливих рецепторах дихальних шляхів можуть бути досить помітними.

Важливим аспектом впливу окислювачів утворених з тютюнового диму – є пошкодження антиокислювальної системи легень [173, 174], яка завдяки певній організації утворює на шляху пошкоджуючих агентів декілька захисних бар'єрів.

Головну роль антиоксидантного захисту відіграють антиоксидантні ферменти – глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза і відновлений глутатіон [170, 174].

Глутатіон – найважливіший антиокислювач легень у позаклітинному та внутрішньоклітинному просторі [172]. Загальновідомо, що глутатіон внутрішньоклітинно може використовуватись у окислювально-відновному циклі, який передбачає біосинтез глутатіону *de novo*, використовуючи пошкоджений позаклітинний глутатіон, чи дисульфід глутатіону як основу. Проведені дослідження показали, що тютюновий дим гостро зменшує вміст внутрішньоклітинного глутатіону, але через кілька годин в водних розчинах епітеліальної рідини курців його рівні відновлюються [173]. З іншого боку, при тривалій атаці оксидантного стресу може наступити вичерпання вироблення глутатіону.

Найбільш ранніми проявами патологічних змін в дихальній системі курців, що виявляються лікарями, є порушення чутливості і реактивності бронхів [168-170]. Це проявляється схильністю до бронхообструкції, що може бути зафіксовано при виконанні функціональних вентиляційних бронхопровокаційних тестів.

Такий механізм порушень бронхіальної прохідності формується в результаті тривалого подразнення тютюновим димом рецепторів дихальних шляхів з наступною зміною їх базальної чутливості та більш високою готовністю до рефлексного скорочення бронхіальної мускулатури. У дорослих курців з тривалим „стажем” тютюновий дим викликає бронхіальну гіперчутливість та гіперреактивність.

Недостатньо вивчено, чи викликає тютюновий дим такі самі зміни у функціональному стані дихальних шляхів дітей, які є активними чи пасивними курцями з малим „стажем” тютюнопаління. Отже, не дивлячись на те, що тютюнопаління є найважливішим фактором ризику у розвитку хронічної патології легень, формування останньої відбувається лише у частини курців.

Аналіз анкетних даних щодо паління підлітків показав (табл. 1.1), що середній вік першої спроби паління складає $11,0 \pm 1,0$ років, причому у

хлопців він значно менший ніж у дівчат ($9,5 \pm 1,4$ років проти $13,4 \pm 1,3$ років, $p < 0,05$).

Таблиця 1.1

Характеристики активного тютюнопаління серед підлітків 14-18 років з групи обстеження (за даними анкетування), $M \pm m$

Характеристики тютюнопаління	В групі, n=75	Серед хлопців, n=47	Серед дівчат, n=28	P
Середній вік першої спроби паління, роки	$11,0 \pm 1,0$	$9,5 \pm 1,4$	$13,4 \pm 1,3$	$<0,05$
«Стаж» активного паління, роки	$4,7 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,5$	$<0,05$
Кількість цигарок на день, од.	$5,4 \pm 1,1$	$6,1 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,6$	$>0,10$
Індекс паління (пачко-роки)	$4,9 \pm 1,3$	$5,1 \pm 1,9$	$4,5 \pm 1,3$	$>0,10$

Примітка. p – вірогідність різниці між хлопцями і дівчатами

«Стаж» активного паління складав від 1 до 8 років (в середньому $4,7 \pm 0,4$ років), в тому числі $5,3 \pm 0,6$ років у хлопців і $3,7 \pm 0,5$ років у дівчат ($p < 0,05$). Кількість цигарок на день була від 1 до 15 од. (в середньому $5,4 \pm 1,1$ од.). Розбіжностей серед дівчат та хлопців за цим показником не знайдено ($p > 0,10$).

Як відомо, у дорослих наявність індексу паління 10 пачко-років є вірогідним фактором ризику щодо формування ХОЗЛ. Оцінка індексу паління у підлітків показала, що його середнє значення дорівнювало $4,9 \pm 1,3$ пачко-років. Вірогідної різниці за статтю не знайдено ($5,1 \pm 1,9$ пачко-років у хлопців проти $4,5 \pm 1,3$ пачко-років у дівчат, $p > 0,05$). У 5 підлітків ($6,7 \pm 2,9\%$) з групи обстеження він склав більше 6 пачко-років.

Паління сприяє у 15% з загальної частки дії патогенних факторів розвитку ХБ, 40% відводять генетичним факторам [175], а саме – різні фенотипи в системі протеази-антипротеази, рівень захисту проти антиоксидантного стресу та запалення.

Таким чином, на сьогодні існують особливості екзо- та ендогенних чинників, які, сумарно або поодинокі, можуть ініціювати хронічне запалення в бронхах у дітей. Вивчення факторів ризику та ранніх ознак початку формування незворотних змін в легенях, для виділення груп ризику в дитячому та підлітковому віці по розвитку ХОЗЛ, є дуже актуальною, але маловивченою проблемою.

1.2. Питання класифікації хронічного бронхіту

Первинний хронічний бронхіт – діагностується при виключенні інших хронічних захворювань легень: муковісцидозу, бронхіальної астми, вад розвитку легень і серцево-судинної системи, синдрому циліарної дискінезії тощо.

Вторинний хронічний бронхіт - є ускладненням вроджених вад розвитку легень і серцево-судинної системи, муковісцидозу, спадкових захворювань легень, а також специфічних бронхолегеневих процесів.

Виділяють 4 форми хронічного бронхіту: J41- простий неускладнений бронхіт, J41.1-гнійний бронхіт, J44-обструктивний бронхіт, J41.8 - гнійно-обструктивний бронхіт.

Фази патологічного процесу: загострення або ремісія.

1.3. Видова специфічність збудників хронічного бронхолегеневого процесу

У дитячому віці саме інфекційні фактори та порушення мікробіоценозу слизових оболонок респіраторного тракту є одними з більш значущих причин трансформації рецидивного запалення бронхів у хронічне з наявністю процесів порушення їх структури. Мукоциліарний апарат слизових оболонок дихальних шляхів несе головну відповідальність за стерильність нижніх дихальних шляхів. При його порушенні у дітей з рецидивними та хронічними бронхітами мікрофлора верхніх дихальних шляхів може колонізувати нижні (наприклад, *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*), і інтенсивно розмножуючись, стають причиною загострення інфекційного процесу [75, 77, 79].

Таким чином, пульмонологи частіше мають справу з ендегенними, а не екзогенними бактеріальними інфекціями. Існує гіпотеза «замкнутого кола» – порушення мукоциліарного кліренсу призводить до заселення та персистенції потенційно патогенних мікробів, а вони, в свою чергу, посилюють ураження війчастого апарату, від активності якого і залежить самоочищення бронхів [82]. На сьогодні однією із маловивчених залишається проблема ролі стану нормальної мікрофлори слизових оболонок нижніх дихальних шляхів, зокрема *Aerococcus viridans*, який має широкий спектр антагоністичної дії на різні види патогенної та умовно патогенної флори (а саме – антиоксидазну та антиоксичну дію) в хронізації бронхолегеневого запалення у дітей з рецидивуючими бронхітами [254, 255].

При обстеженні 59 дітей, віком від 12 до 18 років з рецидивуючими та хронічними бронхітами бактеріологічний аналіз бронхоальвеолярної рідини показав (рис.1.2), що під час загострення рецидивуючого бронхіту у хворих (n=36) висівались *S.pneumoniae* (15 осіб, 41,7% хворих), *Staphylococcus aureus* (8 осіб, 22,2%), *H.influenzae* (5 осіб, 13,9%). У дітей з клінікою загострення хронічного бронхіту (n=23) частіше визначались *H.influenzae* (15 осіб, 65,2%; $p < 0,001$ порівняно з РБ), *S. Pneumoniae* (6 осіб, 26,1%; $p > 0,10$), *Staphylococcus aureus* (3 особи, 13,0%; $p > 0,10$) та *Moraxella catarrhalis* (2 особи, 8,7%; $p > 0,10$). При цьому в монокультурі *H.influenzae* була приблизно в 70% випадків, *S.pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* приблизно у 50%, в інших примірниках біоматеріалу ідентифікували мікробні асоціації, що співпадає з дослідженнями інших науковців [74,76]. Частота висіву бактерій та структура мікробної картини у обстежених дітей при загостренні та під час затихання запального процесу вірогідно не різнилась, але кількість колоній–утворюючих одиниць в 1 мл бронхіальної рідини при рецидивуючому бронхіті не перевищувала 10^3 .

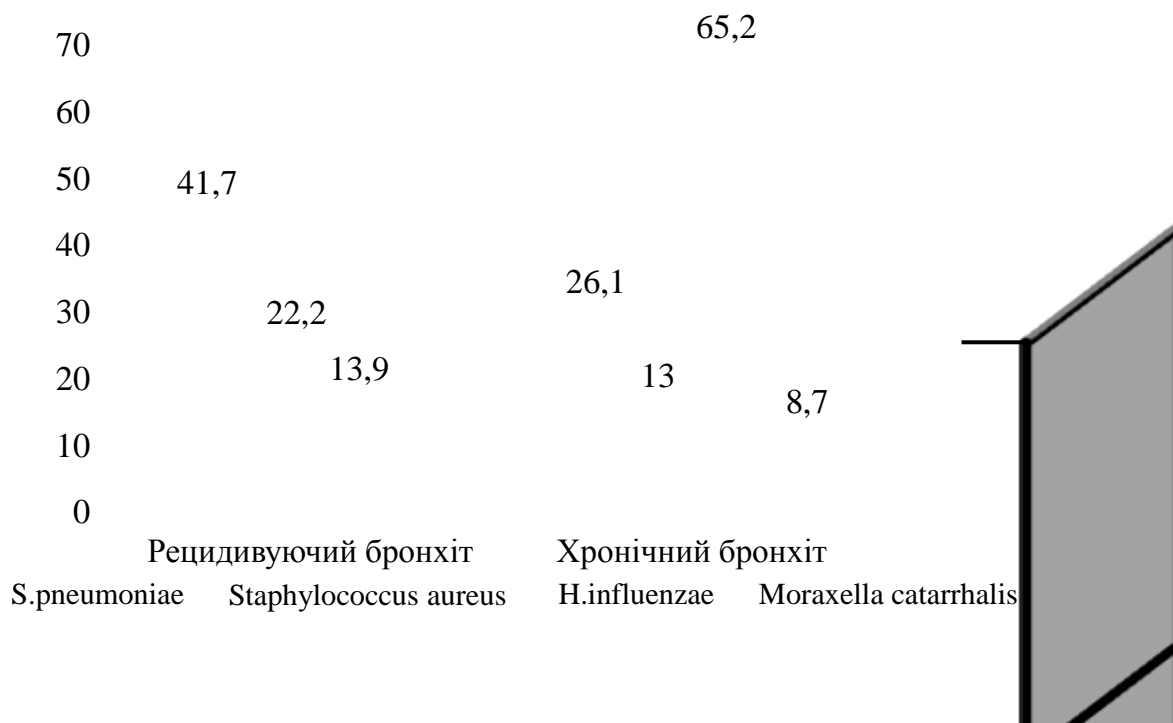


Рис. 1.2. Структура ідентифікованої мікрофлори (%) в бронхоальвеолярній рідині хворих в період загострення бронхіту

При хронічному бронхіті кількість виділених колоній прямо корелювала зі ступенем активності ендобронхіту ($r=0,57$, $p<0,05$) при загостренні та була вище ніж 10^4 в 1 мл.

Aerococcus viridans (рис. 1.3), як представник нормальної мікрофлори бронхів, було ідентифіковано (табл. 1.2) тільки у третини дітей з рецидивуючим бронхітом (12 осіб, 33,3%) та у 2 хворих (8,7%) з хронічним бронхітом в періоді клінічної ремісії ($p < 0,05$).

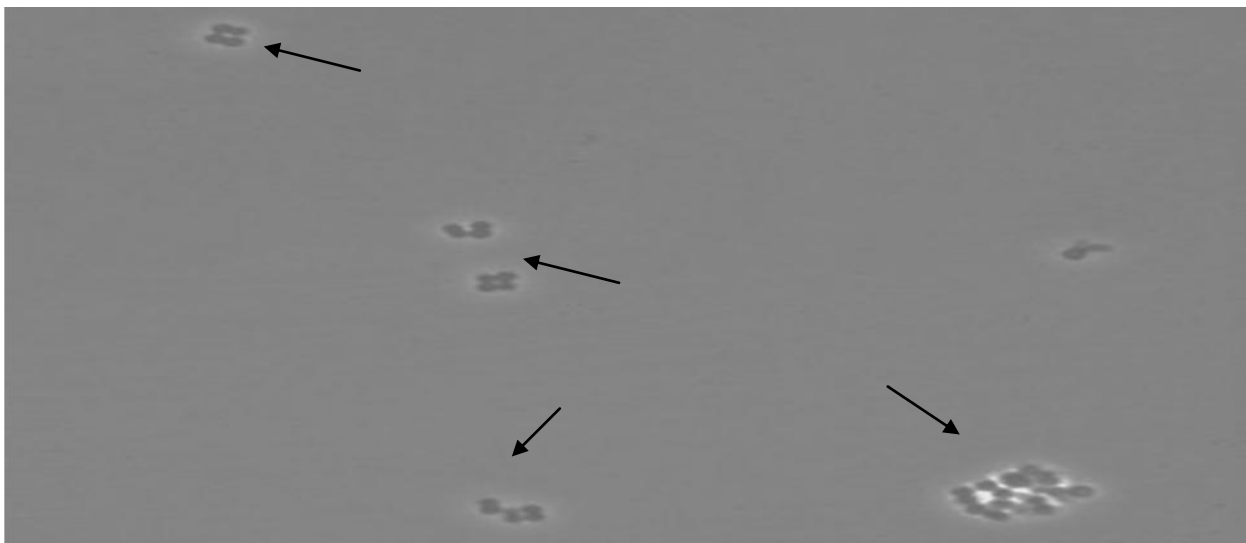


Рис. 1.3. *Aerococcus viridans* – грам-позитивні, утворюють 25-ді- та тетра-групування, за розміром менш ніж стафілококи (фото, контрастна мікроскопія, $\times 400$ р.)

На тлі загального зниження частоти виявлення *Aerococcus viridans* в бронхоальвелярній рідині у хворих дітей, в групі дітей з ХБ дефіцит був вірогідно значним, в порівнянні з групою дітей з РБ ($p<0,05$). В періоді клінічного загострення не вдалося ідентифікувати в жодному випадку випадку даний мікроорганізм.

Таблиця 1.2

Результати мікробіологічного дослідження бронхоальвеолярної рідини хворих на рецидивуючий та хронічний бронхіт в періоді ремісії

Нозологія	Частота ідентифікації <i>Aerococcus viridans</i> в бронхоальвеолярній рідині, ($p \pm m$)	p
РБ, n=36	$33,3 \pm 7,9\%$	$<0,05$
ХБ, n=23	$8,7 \pm 5,9\%$	

Загальна кількість *Aerococcus viridans* складала не більше $1 \cdot 10^3$ колоній-утворюючих одиниць в 1 мл. Всі виділені колонії мали знижену антиоксидантну активність в порівнянні з музейним штамом. Відсутність цього мікроорганізму вірогідно частіше спостерігалась у випадках висіву асоціації двох або більше умовно-патогенних мікроорганізмів в бронхіальній рідині ($p < 0,05$).

Статистичний аналіз дозволив визначити помірну кореляційну залежність між дисбіотичними порушеннями в бронхах (у вигляді зниження активності нормальної мікрофлори або взагалі її відсутності) та таких анамнестичних даних, як: наявність гострих респіраторних захворювань більше 4 на рік ($r=0,43$, $p < 0,001$), патологія лімфоїдної тканини носоглотки ($r=0,48$, $p < 0,001$), старт рецидивного бронхіту у дошкільному віці ($r=0,39$, $p < 0,01$), часті курси антибактеріальної терапії ($r=0,53$, $p < 0,001$).

Порівняння клініко-анамнестичних даних (табл.1.3) щодо перебігу бронхіту показало, що в підгрупі «негативних» хворих по *Aerococcus viridans* ($n=45$) загострення виникали практично в 1,5 рази частіше ($5,4 \pm 0,2$ проти $3,8 \pm 0,4$, $p < 0,001$), ніж в групі з наявністю останнього ($n=14$).

Таблиця 1.3

Особливості перебігу бронхіту в підгрупах обстежених хворих з ідентифікованим *Aerococcus viridans* в бронхоальвеолярній рідині

Ознаки	Підгрупа «позитивних» хворих по <i>Aerococcus</i> <i>viridans</i> ($n=14$)	Підгрупа «негативних» хворих по <i>Aerococcus</i> <i>viridans</i> ($n=45$)	p
Кількість загострень на рік, $M \pm m$	$3,8 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,2$	$<0,001$
Тривалість загострення (дні), $M \pm m$	$9,3 \pm 0,6$	$14,7 \pm 0,4$	$<0,001$
Частота вираженого інтоксикаційного синдрому при загостреннях, абс. /%	5 (35,7%)	30 (66,7%)	$<0,05$
Виділення слизово-гнійного мокротиння, абс. /%	2 (14,3%)	18 (40,0%)	$<0,10$

Вони носили більш тривалий ($14,7 \pm 0,4$ днів проти $9,3 \pm 0,6$ днів, $p < 0,001$) характер з вираженим інтоксикаційним синдромом (в 66,7%

випадків проти 35,7%, $p < 0,05$), супроводжувались виділенням слизово-гнійного мокротиння (в 40,0% випадків проти 14,3%, $p < 0,10$), що завжди вимагало призначення антибактеріальної терапії.

Визначення рівня загальної кількості сироваткового α -1антитрипсину показало, що в групі дітей зі зниженою оксидазною активністю нормальної мікрофлори бронхів ($n=9$) визначається вірогідне його підвищення в порівнянні з підгрупою дітей з нормальною активністю ($n=5$) і складає $1,56 \pm 0,12$ г/л, $Me=1,6$ г/л, $min=1,0$, $max=1,9$ проти $1,1 \pm 0,15$ г/л, $Me=1,1$ г/л, $min=0,8$, $max=1,4$; $p < 0,05$.

Це можна вважати компенсаторною реакцією антипротеаз в бік їх активації. Але це є і ризиком розвитку декомпенсації за рахунок посилення агресивної дії еластази. Підвищення активності еластази, як відомо, може бути однією з ланок патогенезу формування емфіземи легенів.

На сьогодні існує можливість проведення корекції дефіциту *Aerococcus viridans* за допомогою вітчизняного препарату А-бактерин з вже доказаною ефективною дією при дисбіотичних порушеннях слизових оболонок, в т. ч. і дихальних шляхів [25, 261-274]. Характерна його особливість – підвищена ефективність при корекції дисбактеріозів і нормалізації багатьох функцій макроорганізму за рахунок аутоіндукторів. У пацієнтів, що вживали «А-бактерин», виявлено зниження рівня молочної кислоти та холестерину крові, інтенсивності перекисного окислення ліпідів, концентрації в сироватці крові α -інгібітора протеїназ та інгібітора трипсину. Це розширює показання застосування препарату при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням активності протеолізу. На наш погляд, використання цього препарату має майбутнє в дитячій пульмонології.

1.4. Бронхолегенева дисплазія, як предиктор хронізації захворювань органів дихання у дітей

Однією з сучасних проблем дитячої пульмонології є бронхолегенева дисплазія (БЛД), яка має поліетіологічне походження. Вона може бути у новонароджених дітей після ШВЛ або довготривалої терапії киснем. Вперше таку патологію, як ятрогенну, було визначено W. H. Northway в 1967 році [160]. Сучасну БЛД дійсно розглядають як поліетіологічне захворювання (О. М. Пулін (1997), А. В. Богданова, С. В. Старевська (2004), М. В. Харченко, Ю. Л. Мізерницький, Т. В. Заболотських (2006), Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Є. А. Дегтярьова (2007)). До факторів,

що сприяють розвитку БЛД, відносять: незрілість легеневої тканини, токсичну дію кисню, баротравму, інфекцію, набряк легень, легеневу гіпертензію, спадкову схильність, і навіть гіповітаміноз Е.

Вивчення патофізіології формування незворотних змін в легенях таких дітей повинно покращити профілактику розвитку БЛД, яку на сьогодні можна вважати хронічною обструктивною хворобою легень дитячого віку з високим рівнем подальшої інвалідизації [176-181]. Долю патогенетичного значення кожного з цих факторів на сьогодні не визначено [177]. Роль ФАП в формуванні БЛД та вплив її на ступінь тяжкості перебігу захворювання залишається невивченими [192]. Маловивченими також залишаються патоморфологічні та клініко-рентгенологічні характеристики «нової» форми БЛД, що відрізняється від класичної менш тяжким, але прогресуючим перебігом. Гіпероксидне пошкодження легень, за результатами деяких експериментальних робіт [186], призводить до некрозу епітелію дихальних шляхів, ендотелію легневих капілярів та трансформації альвеолоцитів II типу в альвеолоцити I типу. Виявлено взаємозв'язок між біохімічними маркерами оксидативного стресу і подальшим розвитком БЛД у дітей.

Дослідники вважають, що навіть короткочасна гіпероксія у новонароджених визиває потенційно небезпечний оксидативний стрес, що пояснюється незрілістю їх антиоксидантної системи та призводить до хронічного запалення [186-190].

Порівняння літературних даних щодо ланок патогенезу БЛД у дітей та ХОЗЛ у дорослих дозволило нам наочно продемонструвати їх схожість (таблиця 1.4).

Відомо, що ХОЗЛ дорослих формується протягом 10-15 років, тоді як результати досліджень останніх років свідчать про можливість формування ХОЗЛ, як варіанту БЛД, вже у дітей першого року життя. Доказом хронічної запальної реакції при БЛД є дані, що свідчать про персистенцію підвищеної кількості нейтрофілів, альвеолярних макрофагів і високої концентрації медіаторів запалення в аспіраті з трахеї хворих на БЛД (Г. М. Дементьєва, 2004).

Цитоморфологічні дослідження бронхоальвеолярних змивів пацієнтів з БЛД показують, що протягом 2-7 років у хворих залишаються ознаки хронічного нейтрофільно-лімфоцитарного запалення слизової оболонки бронхів та пошкодження миготливого епітелію [193].

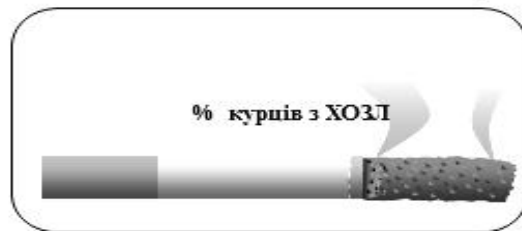
Як у розвиток ХОЗЛ так і БЛД, ймовірно, притягнуті і генетичні фактори, про які ще недостатньо відомо. Цим можна пояснити, що тільки 15-25% недоношених мають ознаки БЛД після перенесених реанімаційних заходів

Таблиця 1.4

Порівняльна характеристика патогенезу БЛД у дітей та ХОЗЛ дорослих (К. Д. Дука, С. І. Ільченко, 2007)

<i>Патологічні зміни в легенях</i>	БЛД	ХОЗЛ
Дисбаланс в системі протеоліз-антипротеоліз, оксидативний стрес	+++	+++
Перібронхіальна гіперпластична інфільтрація	+++	+++
Персистуючий інтерстиціальний набряк	+++	+
Метаплазія епітелію бронхів	+++	+++
Гіпертрофія та гіперплазія гладенької мускулатури бронхіол та бронхів	++	+++
Неспецифічна гіперреактивність бронхів Холінергічні механізми бронхоспазму	+++	++
Фіксована обструкція дихальних шляхів	+++	+++
Гіперінфляція легень	+++	+++
Інфекційний фактор – причина загострення	+++	+++
Прогресуюче зниження функції легенів	+	+++

У розвитку ХОЗЛ та БЛД приймають участь генетичні фактори?



ХОЗЛ
(15–25%)



БЛД
(15-20%)

?

Зокрема, значні досягнення в неонатальній реаніматології за останнє десятиріччя обумовили зниження летальності серед доношених та недоношених дітей, але паралельно з цим сформувався ряд нових захворювань, що поповнили перелік ХНЗЛ [177, 195]. На жаль, сьогодні у зв'язку з необхідністю виходжування новонароджених дітей масою 500 грамів і вище в Україні, кількість таких, які потребують респіраторної корекції після народження, зростає. Це в більшій мірі пов'язано зі збільшенням загальної кількості передчасних пологів, а також народжуваності дітей з критично малою (менш ніж 1000 г) масою (20 % серед усіх недоношених). Однією з сучасних й маловивченою в дитячій пульмонології є проблема розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у дітей, що зазнали “жорстких” режимів або довготривалої ШВЛ, та профілактика формування іншої хронічної патології органів дихання.

В патогенезі БЛД дійсно є формування хронічного запалення, порушення архітекτονіки матрикса легень, розвиток фіброзу під впливом руйнуючої дії висококонцентрованого кисню, баротравми, інфекційних ускладнень на тлі незрілості легеневої тканини [188, 190, 196].

На сьогодні БЛД входить до десятої МКХ, і до сучасної класифікації клінічних форм хронічних бронхолегеневих захворювань у дітей. Але диференційна діагностика, вікові аспекти цього діагнозу ще мають багато дискусійних моментів. На практиці педіатри часто відносять цей діагноз до групи “дисплазій сполучної тканини”, що є абсолютно помилковим.

В епідеміологічному плані дані про розповсюдженість БЛД дуже різні, це пов'язано з різними діагностичними підходами і методами проведення інтенсивної допомоги новонародженим та з рівнем знань диспансерного спостереження педіатрами - пульмонологами за дітьми, що в анамнезі мали фактори ризику (ШВЛ більше 3 днів з концентрацією кисню понад 50%, киснева залежність більше місяця, маса при народженні нижче 1500 г, баротравма, тяжкий РДС та ін.). В цілому серед недоношених, лікування яких супроводжувалось ШВЛ, частота БЛД складає від 6% до 33 % (Poets C.F., 1998), а серед померлих недоношених з легеневою патологією, що знаходились на ШВЛ - 14% (Г. М. Дементьєва, 2004). Одужання у дітей з БЛД може бути обумовлено тим, що, поряд з фіброзно-проліферативними процесами, в легенях дітей проходять інтенсивні процеси регенерації, так як продовжується розвиток легень. Перебіг БЛД в хронічній стадії залежить від морфологічних та функціональних порушень. В науковій літературі є дані про подальший перебіг захворювання у дітей 7-10 років, що свідчать про неоднозначність прогнозу після перенесеної БЛД. У частини дітей проходить послаблення симптомів та клінічне одужання, інші продовжують хворіти і схильні до

рецидивів бронхообструктивних синдромів [184].

Біля 10% дітей вже до 5-річного віку мають хронічну дихальну недостатність [179]. Даних щодо особливостей перебігу загострень хронічного бронхолегеневого процесу, особливо з віковими аспектами, в доступній літературі ще недостатньо.

За даними М. В. Харченко та співавт. (2006), проспективне спостереження 68 дітьми з БЛД показав, що у 60% з них в віці 4 років в періоді клінічного благополуччя спостерігаються помірні порушення функції зовнішнього дихання по обструктивному типу [178].

Euming Chong та співавт. (2008) вважають, що БЛД – це багатофакторна хвороба та ризик її розвитку пов'язаний не тільки виключно з тенденціями в використанні сурфактанту. Певно, етіологія БЛД в останні роки змінилась (раніше вона в значній мірі була пов'язана з вентиляторіндукованим ураженням легень) [189]. БЛД, як сучасна пульмонологічна проблема, стала гострою в останні десятиріччя. Тому, на тлі розвитку технологій виходжування глибоко недоношених дітей, особливу увагу приділяють її профілактиці: антенатальні курси стероїдів, введення екзогенного сурфактанта, ШВЛ з малим потоком, «пермісивна гіперкапнія», високочастотна осциляторна вентиляція HFOV (high frequency oscillating ventilation). Але, незважаючи на удосконалення методів респіраторної терапії, в популяції виживших дітей все ж відзначено формування так званої «нової» БЛД.

Основними патоморфологічними ознаками даної форми захворювання є переважання запального процесу та затримка альвеоляризації легень над фіброзом та розвитком емфіземи. «Нова» БЛД в останні роки в більшій мірі пов'язана з запальним процесом в легенях (Joan E. Hodgman (2003), Rakesh Sahni (2005). В роботі F. Reiterer та співавт. (2006) теж підтверджено, що гістологічними особливостями «нової» БЛД є затримка альвеологенезу, інфільтрація легеневого інтерстицію клітинами запалення та мінімальним фіброзом [197, 198]. Це обумовлює необхідність проведення нових досліджень по вивченню патогенезу БЛД, що дозволить більш ефективно запобігати та лікувати ці стани, проводити ранню профілактику хронічних захворювань легень в дитячому віці.

Розділ 2. Стан здоров'я та адаптаційні можливості у дітей з хронічними захворюваннями органів дихання

2.1. Клініко-анамнестична характеристика хворих на хронічний бронхіт в порівнянні з рецидивним бронхітом

Діагноз ХБ, як окремої нозологічної форми, визначається при наявності його діагностичних критеріїв, відповідно до клінічної класифікації, з виключенням спадкової і вродженої патології, що супроводжується ураженням бронхолегеневої системи (в т. ч. муковісцидоз, вади розвитку бронхів та легень, дефіцит альфа-1-антитрипсину, первинний імунodefіцит, бронхіальна астма, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба).

Отримані анамнестичні дані були нами проаналізовані і структуровані за наступними параметрами: вік, стать, стаж хвороби, обтяжена спадковість, наявність неонатальної патології, частота та тяжкість ГРЗ, наявність повторних бронхообструктивних станів, пневмоній, в т.ч. з затяжним перебігом, довготривалий кашель, виділення мокротиння, фіксована лікарем в первинній документації асиметрія аускультативної картини над легенями на тлі відсутності інфільтрації легеневої тканини при рентгенологічному обстеженні. Основними клінічними критеріями тяжкості перебігу захворювання при дослідженні стали: рівень фізичного розвитку, стан кістково-м'язової системи, наявність ознак хронічної інтоксикації та дихальної недостатності.

Аналіз анамнестичних даних хворих на первинний ХБ (n=41) показав (рис. 2.1.), що у 7 (17,1%) з них в анамнезі була недоношеність та довготривала ШВЛ в неонатальному періоді. Більша половина дітей (26 осіб, 63,4%) в ранньому віці хворіли на тяжку респіраторну вірусну інфекцію. У 25 дітей (61,5%) з ХБ задокументована пневмонія, перебіг якої в більшості випадків перебіг був затяжним або ускладненим. Це стверджує вагомість інфекційного фактору в хронізації бронхітів в дитячому віці (С. В. Рачинський, В. К. Таточенко, І. К. Волков (2004) В. П. Костроміна (2005), М. Г. Гамбарян, М. О. Дідковський (2006)).

Обтяжена спадковість за хронічною бронхолегеневою патологією спостерігалась в 51,2% (21 особа) випадків, частіше з боку батька ($p < 0,05$). Виявлено, що 13 хворих (31,7%) постійно мешкають біля промислової зони (Ленінський район міста, де розташовані великі промислові підприємства). Аналіз особливостей клінічного перебігу ХБ показав, що загальна тривалість кашлю за рік була $4,2 \pm 0,3$ місяців. В більшості випадків (у 38 хворих, 92,7%) в періоді клінічної ремісії мокротиння було в незначній кількості (частіше в ранковий час), слизисте. Тільки у трьох хворих (7,3%) були скарги на часте виділення слизово-гнійного мокротиння (рис. 2.2). В періоді загострення кашель зі слизовим мокротинням спостерігався у 12 хворих (29,3%), а зі слизово-гнійним – у 29 (70,7%).

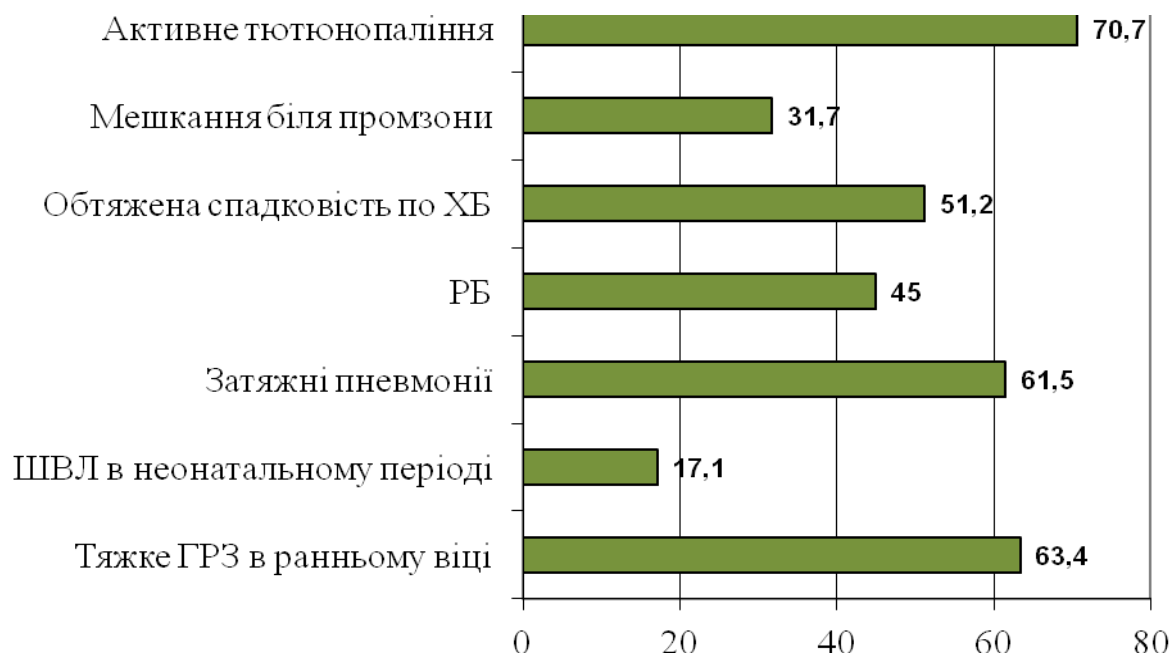


Рис.2.1. Особливості анамнезу хворих на ХБ (частота випадків у %)

Скарги на наявність задишки під час загострення мали 7 підлітків (17,1%), під час ремісії періодичну задишку мали 6 хворих (14,6%). За даними первинної документації, постійні вологі хрипи в періоді ремісії зафіксовані лише у 12 підлітків (29,3%), асиметричні хрипи – у 9 (22,0%) з них. Під час загострення аускультативна картина з наявністю вологих хрипів визначалась у 39 хворих (95,1%). В періоді ремісії у 11 хворих (26,8%) були періодичний субфебрилітет та симптоми астенизації. Кровохаркання не спостерігалось в жодному випадку. Клінічних ознак дихальної недостатності не зафіксовано ні в одного хворого як під час загострення, так і під час клінічної ремісії. У 4 дітей з вторинним ХБ (12,9%; $p < 0,06$ порівняно з первинним ХБ) зафіксовано остеопатію кінцівок, у 3 (9,7%) інколи було кровохаркання. У 11 дітей (36,7%; $p < 0,01$) були скарги на періодичне виділення гнійного харкотиння. За даними первинної документації постійні вологі хрипи над легенями прослуховувались у 25 хворих (80,6%; $p < 0,001$). Деформація грудної клітки спостерігалась у 13 (41,9%; $p < 0,001$) хворих і відповідала типовим порушенням при цій патології, а саме – сплюснення на боці ураження.



Рис. 2.2. Клінічні ознаки ХБ (в %) в період загострення та ремісії в групі дослідження: *- $p < 0,001$ порівняно з періодом загострення

Проведено порівняння клініко-анамнестичних даних дітей з РБ у віці 11-14 років ($n=110$), що вже мали певний стаж захворювання, та дітей, що мають сформований ХБ ($n=41$) (табл. 2.1.). В групі дітей з РБ клінічні особливості епізодів бронхітів були типовими та відповідали діагностичним критеріям РБ: тривалість клінічних проявів бронхіту 2 тижні і більше без наявних ознак обструкції. Загострення в обох групах виникали переважно на тлі гострих респіраторних інфекцій

Період ремісії РБ даної категорії дітей характеризувався наявністю у третини з них (85 осіб, 30,9%) епізодичного кашлю (частіше вранці або при фізичному навантаженні), наявністю аускультативних змін у вигляді жорсткого дихання, що свідчило про неповну ремісію захворювання.

Середній вік груп, що порівнювались, вірогідно не різнився ($13,2 \pm 2,1$ проти $14,7 \pm 2,6$ років, $p > 0,1$). Встановлено вірогідні відмінності за віком постановки діагнозу ($7,5 \pm 2,1$ та $12,2 \pm 0,6$ років відповідно, $p < 0,05$) та

стажем захворювання на повторні бронхіти ($3,2 \pm 0,8$ проти $6,2 \pm 1,1$ років, $p < 0,05$).

Таблиця 2.1

Порівняння клініко-анамнестичних характеристик дітей з РБ та ХБ

Клініко-анамнестичні ознаки	Хворі на РБ (n=110)	Хворі на ХБ (n=41)	p між групами
1	2	3	4
Вік ($M \pm m$, роки)	$13,2 \pm 2,1$	$14,7 \pm 2,6$	$> 0,1$
Стаж хвороби ($M \pm m$, роки)	$3,2 \pm 0,8$	$6,2 \pm 1,1$	$< 0,05$
Вік постановки діагнозу ($M \pm m$, роки)	$7,5 \pm 2,1$	$12,2 \pm 0,6$	$< 0,05$
ШВЛ в анамнезі (% абс.)	4,5 (5)	17,1 (7)	$< 0,01$
Недоношеність (% абс.)	4,5 (5)	17,1 (7)	$< 0,01$
Тяжкі ГРВІ в ранньому віці (% абс.)	20,0 (22)	63,4 (26)	$< 0,001$
Обтяжена спадковість за ХНЗЛ (% абс.)	8,2 (9)	51,2 (21)	$< 0,001$
Обтяжений алергічний анамнез (% абс.)	23,6 (26)	17,1 (7)	$> 0,1$
Пневмонії з затяжним перебігом в анамнезі (% абс.)	12,7 (14)	61,0 (25)	$< 0,001$
Кількість бронхітів на рік ($M \pm m$, од.)	$2,6 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,2$	$< 0,001$
Кількість бронхообструктивних синдромів за весь період хвороби ($M \pm m$, од.)	$4,1 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3$	$< 0,001$
Порушення фізичного розвитку (% абс.)	16,4 (18)	34,2 (14)	$< 0,05$
Сколіоз (% абс.)	20,9 (23)	56,1 (23)	$< 0,001$
Деформація грудної клітки (% абс.)	12,7 (14)	34,2 (14)	$< 0,01$
Пасивне паління (% абс.)	87,3 (96)	92,7 (38)	$> 0,1$
Активне паління (% абс.)	8,2 (9)	70,7 (29)	$< 0,001$
Наявність патології ЛОР-органів (% абс.)	51,8 (57)	75,6 (31)	$< 0,01$
Загальна тривалість кашлю на рік ($M \pm m$, міс.)	$2,2 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3$	$< 0,001$
Скарги на задишку під час загострення (% абс.)	23,6 (26)	17,1 (7)	$> 0,1$
Скарги на відходження мокротиння (% абс.)	31,8 (35)	82,9 (34)	$< 0,001$
Позитивні тести на хламідії (% абс.)	23,6 (26)	26,8 (11)	$> 0,1$

Різнились групи і за частотою обтяженого неонатального анамнезу, зокрема проведення ШВЛ та недоношеністю (4,5% проти 17,1% відповідно, при $p < 0,01$). В групі дітей з ХБ втричі частіше зустрічались тяжкі респіраторні захворювання раннього вік (20,0% проти 63,4%, $p < 0,001$), та у 4,8 рази частіше – пневмонії із затяжним перебігом в анамнезі (12,7% проти 61,0, $p < 0,001$).

Що стосується тютюнопаління, то його шкідливий вплив пасивно одержували майже однаково часто діти з обох груп (87,3% дітей з РБ та 92,7% з ХБ, $p > 0,1$). Активне ж паління, за даними самих пацієнтів, зустрічалось в 8,2% випадків при РБ та у 70,7% хворих на ХБ ($p < 0,001$), причому стаж паління був від 1 до 9 років.

Кількість бронхітів на рік та загальна тривалість кашлю у хворих з ХБ були вдвічі більшими ніж у хворих з РБ ($4,5 \pm 0,2$ проти $2,6 \pm 0,3$ разів; $4,3 \pm 0,3$ проти $2,2 \pm 0,2$ місяців відповідно, $p < 0,001$). Водночас, кількість бронхообструктивних синдромів за весь період хвороби переважала при РБ ($4,1 \pm 0,4$ проти $1,2 \pm 0,3$, $p < 0,001$) на тлі практично однакової обтяженості алергічного анамнезу (23,6 проти 17,1%, $p > 0,1$). Частота скарг на задишку під час загострення бронхіту вірогідно не різнилась між групами (23,6% проти 17,1%, $p > 0,1$).

Для ХБ були характерні такі супутні стани як сколіоз (56,1 проти 20,9% при РБ, $p < 0,001$), деформація грудної клітки (34,2 проти 12,7%, $p < 0,01$) та наявність хронічної ЛОР-патології (75,6 проти 51,8%, $p < 0,01$).

Як обговорювалось раніше, на сьогодні вже існують роботи науковців, в т.ч. і вітчизняних, що доводять можливість трансформації рецидивуючих бронхітів у хронічні. Отже, діти з рецидивуючою інфекцією нижніх дихальних шляхів, а саме з РБ, є групою ризику по формуванню хронічного бронхіту. Дана категорія дітей гетерогенна і це може бути пояснено багатофакторністю захворювання. Наслідки РБ у дітей в подальші вікові періоди життя визначаються внеском багатьох факторів, як екзо-, так і ендогенних, у формування хронічного запального процесу дихальних шляхів. Підґрунтям для розвитку рецидивного запалення в бронхах у дітей до 10-річного віку, в першу чергу, можуть бути вікові анатомо-фізіологічні особливості респіраторного тракту (особливості будови бронхів, недостатність мукоциліарної та сурфактантної системи, незрілість імунної системи). У дітей же старше цього віку наявність рецидивів затяжних бронхітів потребує етіопатогенетичного пояснення.

Ми проаналізували динаміку змін стану здоров'я 16 дітей, що мали діагноз БЛД в період новонародженості. Середній вік в групі катамнестичного спостереження склав $3,8 \pm 0,8$ років. За даними первинної документації, у 6 дітей (37,5%) вже у віці 1 року клінічні прояви

відповідали класичним ознакам тяжкого хронічного обструктивного захворювання (БЛД), супроводжувались хронічною дихальною недостатністю, а рентгенологічно у всіх виявлено ознаки гіперповітряності в поєднанні з деформацією та посиленням легеневого рисунку. Загострення захворювання супроводжувалось тяжкою бронхообструкцією. У 5 (31,3%) дітей інфікування ГРВІ завжди супроводжувалось клінікою тяжкого бронхіоліту або інтерстиціального набряку, що потребувало інтенсивного лікування. Залежність від кисню під час загострень була від 10 до 14 днів.

У 7 дітей (43,8%) в цьому віці перебіг БЛД розцінювався як середньоважкий. Захворювання проявлялось тільки під час гострої респіраторної інфекції, що супроводжувалось ознаками середньої або тяжкої бронхообструкції. Рентгенологічні ознаки, у вигляді гіперповітряності та деформації легеневого рисунку, у цих дітей були присутні і в періоді ремісії. У 3 дітей, за даними первинної документації, перебіг захворювання можна було розцінити як легкий. Загострення відбувались тільки на тлі ГРВІ, були нетяжкими, без дихальної недостатності.

Аналізуючи первинні документи, було зрозумілим, що всі ці діти знаходились під диспансерним наглядом педіатрів – пульмонологів та отримували профілактичне лікування хронічного запалення або невідкладну допомогу при загостренні захворювання. Діти з тяжкою БЛД в складі комплексного лікування отримували базисну терапію інгаляційними кортикостероїдами в залежності від клінічних проявів. Середня тривалість терапії склала $6,3 \pm 0,8$ міс. на рік. Критерієм відміни препаратів було зникнення дихальних розладів, тахіпное. Наслідок захворювання визначено на 3 році життя у 5 дітей, у інших - в віці 3 років або старше.

Критерієм клінічного одужання, як найбільш сприятливого наслідку БЛД, було відсутність бронхообструктивного синдрому у 4 дітей (25,0%) старше 2 років на тлі інтеркурентних захворювань. У віці 3 років діагноз БЛД було змінено на РБ у 6 дітей (37,5%), на хронічний бронхіт – у 5 дітей (31,2%), на облітеруючий бронхіоліт – у 1 дитини (6,2%).

Представляла інтерес підгрупа 2, що включала 9 дітей з діагнозом БА. Слід відмітити, що бронхіальна астма на сьогодні не розцінюється безпосередньо як наслідок БЛД, а розглядається як самостійна патологія, що формується у дитини з гіперреактивністю бронхів та схильністю до atopії. Кореляційний аналіз показав наявність зв'язку з обтяженим алергійним та сімейним анамнезом ($r=0,71$, $p<0,05$). Важкість загострень БА мала пряму залежність від концентрації кисню ($r=0,78$, $p<0,05$), його тиску ($r=0,67$, $p<0,05$) та тривалості проведення ШВЛ в анамнезі ($r=0,68$, $p<0,05$). В зв'язку з тим, що диференційний діагноз між БЛД та БА в

ранньому віці складний через відсутність валідних критеріїв, неможливості проведення функціональних тестів, можна припустити існування діагностичних помилок з боку педіатрів в бік гіпердіагностики БА серед дітей, що мали вищеприведені неонатологічні ризики.

Це припущення стало ще більш ствердним після проведеного нами анкетування батьків та послідуєчого ретельного опитування дітей. У 12 дітей віком від 3 до 7 років, віднесених до груп з РБ або часто хворіючих на ГРЗ, а також у 3 дітей з групи „практично здорових” ми виявили скарги на епізоди безпричинного, на їх погляд, «частого» або «утрудненого» дихання або задишку при незначному фізичному навантаженні. Нам вдалося провести аналіз архівних рентгенограм цих дітей. У 7 з них існували помірні ознаки гіперінфляції та деформації легеневого рисунку. Діагноз БЛД було виставлено їм ретроспективно. Ми встановили особливості перебігу ХБ на тлі перенесеної БЛД, що спостерігався у 5 дітей віком 5-10 років. Аналіз клінічних ознак загострень бронхіту, що відображено в первинній документації, дозволив визначити основні його характеристики.

По-перше, загострення супроводжувались завжди бронхообструкцією, навіть у дітей шкільного віку; кращий терапевтичний ефект, при наявності задишки, спостерігався на тлі інгаляцій комбінованих бронхолітиків, зокрема беродуалу: у 2 дітей з 5 був позитивний бронхолітичний ефект на вентолін, у 3 дітей він був відсутнім. На беродуал реагувало позитивно 4 з 5 дітей. У 1 дитини інгаляційні бронхолітики не приносили полегшення, в терапії загострень частіше використовувались еуфілін та дексаметазон парентерально. Ендоскопічні ознаки хронічного бронхіту в періоді клінічної ремісії спостерігались у вигляді деформуючого ендобронхіту (у 4 з 5 дітей), місцями з атрофією слизової оболонки бронхів. За даними проведених раніше рентгенограм ОГК визначено посилення та/або деформація легеневого рисунку, що може бути ознакою перибронхіального пневмосклерозу (у 4 з 5), нерівнозначне підвищення повітряності легеневої тканини з місцями емфізематозу (у всіх 5 хворих). За даними комп'ютерної томограми ОГК визначено посилення легеневого рисунку (перибронхіальний пневмосклероз) та нерівномірність повітряності легеневої тканини, сегментарний пневмосклероз (у 3 з 5 хворих). У 2 дітей зафіксовано одиничні бронхоектази базальних сегментів.

В якості ілюстрації з особистої практики наводимо клінічний випадок розвитку хронічного бронхіту на тлі БЛД у семирічного хлопчика В., 04.2003 року народження, який з раннього віку знаходиться на диспансерному обліку в міському пульмонологічному центрі м.

Дніпропетровська та на момент представлення його у роботі має клінічний діагноз: «Хронічний деформуючий бронхіт, пневмофіброз нижньої та середньої долі лівої легені, хронічна дихальна недостатність, легеневе серце».

Із анамнезу відомо, що він народився від третьої вагітності, перших пологів, гестаційний вік 31 тиждень. Вага при народженості 1600 г. Вагітність перебігала на тлі пневмонії у матері. Стан хлопчика після народження дуже важкий, оцінка по шкалі Апгар 3-4 бали. Самостійне дихання було неефективним, у зв'язку з чим проведена інтубація на 4 годині життя з переводом на ШВЛ. Важкість стану обумовлена поліорганною недостатністю на тлі внутрішньоутробного інфікування (пневмонії) та перинатального гіпоксичного ураження ЦНС. Довгий час стан дитини залишався важким за рахунок дихальної недостатності, інтоксикаційного синдрому та незрілості. За весь час перебування в реанімації новонароджених (43 доби) був залежним від кисню. Загальний термін проведення ШВЛ склав 14 діб з «жорсткими» режимами. Під час переводу до відділення виходжування недоношених, де хворий знаходився ще біля 2 місяців, стан був нестабільним. Періодично була необхідною терапія киснем, відмічалось стійке тахіпное, сатурація кисню коливалась від 90 до 96%. Перкуторно над легенями був коробковий нерівномірний звук. Аускультативно, на тлі послабленого дихання, відмічалась двобічна крепітація або сухі дифузні хрипи. Межі відносної тупості серця відповідали віковій нормі. Тони серця приглушені, систолічний шум на верхівці. В гемограммі - відносний лімфоцитоз та гіпохромна анемія середньої важкості.

Рентгенографія органів грудної клітки в віці 2 місяців (06.2003 р.): легеневі поля з мозаїчним підвищенням пневматизації в верхніх відділах та зі зниженою в проекції середніх часток (за рахунок мікроателектазів), легеневий рисунок підсилений та сітчасто-деформований, купол діафрагми сплюснений та знаходиться на рівні 7-8 ребер з обох боків. На ехокардіограмі - відкрите овальне вікно, скоротлива функція міокарду задовільна, ознаки помірної легеневої гіпертензії. Враховуючи дані анамнезу та клініко-інструментальних досліджень, пацієнту було виставлено діагноз: «БЛД, тяжка форма, ДН 2 ступеню».

Протягом 5 місяців з моменту народження хлопчик отримав 1 дозу сурфактанту, 10 курсів антибактеріальної терапії. В інгаляціях (небули) одержував бронхолітики, кортикостероїди. На момент виписки із стаціонару залежності від кисню не було, але тахіпное періодично спостерігалось. Над легенями фіксувались одиничні вологі хрипи справа та стійкі дрібні хрипи зліва. На рентгенограмі органів грудної клітки в віці 5

місяців (09.2003 р.) – легеневі поля без патологічних тіней, нерівномірність пневматизації, посилення та деформація легеневого рисунку (рис.2.3).

Дитина виписана із лікарні додому на початку 6 місяця життя. Рекомендовано спостереження дитячого пульмонолога, кардіолога, проведення систематичної терапії інгаляційними кортикостероїдами, вентолін або беродуал при тахіпное, профілактика ГРЗ, мікроаспірацій. Батьки дитини були ознайомлені з особливостями догляду, зокрема веденням щоденника, оцінкою загального стану дитини, моніторингу частоти дихання та серцевих скорочень, надання невідкладної допомоги при задишці або апное.



Рис.2.3. Рентгенограма хворого В. 5 міс. на хронічну форму БЛД

Протягом п'яти послідуючих років хлопець знаходився на лікарняному ліжку в середньому 5-6 місяців на рік з приводу тяжкої дихальної недостатності, яка виникала на тлі гострих респіраторних інфекцій. Алергічні реакції не спостерігались. Двічі зафіксовано клініко-рентгенологічні ознаки лівобічної пневмонії. Муковісцидоз виключено на підставі негативних потових тестів (15,7 ммоль/л, 18,9 ммоль/л, 21,3 ммоль/л) та консультуванням в обласному генетичному центрі в віці 1 року. Рівень Ig E в сироватці крові склав 10,7 МО/мл, рівень альфа-1-

антитрипсину в сироватці крові – 1,3 г/л, що відповідає віковій нормі. Алергологом (в 2008 році) проведено прік-тести з аеро- та харчовими алергенами, позитивні шкірні реакції не виявлено.

Під час диспансерного огляду хлопчика у віці 5 років жалоби на практично постійний вологий кашель, періодично виникаючу задишку, як під час ГРЗ, так і при незначному фізичному навантаженні, метеозалежність (погіршення стану, поява задишки при змінах погодних умов). Симптоми утрудненого дихання, зі слів родичів та за даними первинної медичної документації, зменшуються від інгаляцій беродуалу. Періодично одержує курси інгаляційних кортикостероїдів. Фізичний розвиток дитини дисгармонійний, низький за вагою. Шкіра бліда, товщина підшкірної жирової клітковини менше 1 см. Грудна клітка циліндрична, сколіоз грудного відділу хребта. Скелетні м'язи гіпотонічні. Над легень перкуторно прослуховується коробковий відтінок звуку, аускультативно - зліва послаблення дихання, дрібні вологі хрипи ліворуч, одиничні сухі та вологі хрипи середнього калібру праворуч. Тони серця приглушені, акцент другого тону над легеневою артерією. Границі відносної тупості серця розширено вправо. На рентгенограмі органів грудної клітки (04. 2008 р.) - нерівномірність пневматизації легеневої тканини (зниження в верхніх відділах, емфізематоз в нижніх відділах), збагачення та деформація легеневого рисунку, фіброзна деформація коренів легень. Ехокардіографія – помірні ознаки легеневої гіпертензії. КТ ОГК – мозаїчний емфізематоз, транспульмональні тяжі інтерстиціального фіброзу, більше ліворуч. Таким чином, опираючись на анамнестичні та клініко-інструментальні дані, хлопчику виставлено діагноз хронічного деформуючого бронхіту, пневмофіброзу, легеневого серця. Провести аналіз ступеня порушення функції легень та її зворотність не вдалося через неспроможність пацієнта правильно виконувати дихальні маневри.

2.2. Стан серцево-судинної системи і функціональний стан активності міокарду у дітей з хронічним бронхітом

Завданням даного розділу є вивчення клініко-функціонального стану серцево-судинної системи, перш за все функціональної активності міокарда у дітей з хронічним бронхітом.

Враховуючи завдання дослідження, із загального числа 82 обстежених пацієнтів з даною патологією сформовано 2 групи. Першу групу склали 27(32,9%) дітей з первинним хронічним бронхітом (ПХБ). До

другої групи ввійшли 55 хворих (61,7%) із вторинним хронічним бронхітом (ВХБ) на тлі вроджених аномалій розвитку бронхолегеневої системи (ВАР БЛС) і муковісцидозу.

Вивчення стану серцево-судинної системи у пацієнтів I групи, які обстежувались, показало, що підвищена втома відзначена у 37,0% дітей, які мають, в основному, довгу тривалість захворювання і більш важкий його перебіг. Скарги на болі та неприємні відчуття в області серця зустрічались у 6 пацієнтів (22,2%), задишка при фізичному навантаженні - у кожного четвертого (7 чел. – 25,9%).

Результати перкусії свідчили, що зміщення меж відносної серцевої тупості, переважно вправо і, в меншому ступені вліво та вгору, мало місце у 4-х пацієнтів (14,8%). При аускультатії виявилось, що у значної кількості хворих (23 чел. – 85,2%) приглушеність серцевих тонів, систолічний шум на верхівці та в V точці (20 чел. – 74,1%), а також у 9 випадків (33,3%) – акцент II тону над легеневою артерією.

При аналізі ЕКГ встановлено, що у 9 дітей з ПХБ (33,3%) спостерігалась синусова (дихальна) аритмія, у 6 (22,2%) – синусова тахікардія, а в одному випадку (3,7%) – синусова брадикардія.

Досить часто (18 чел. – 66,7%) у хворих реєструвались ті або інші види порушень провідності з перевагою АВ- блокади 1 ст. та, ще частіше (у 20 випадках – 74,1%) - порушення реполяризації шлуночків у вигляді тенденції до подовження інтервалу QT, сплющеного або від'ємного зубця Т, або неспецифічного підйому сегменту ST та інше.

Окрім того, у 9 хворих (33,3%) на ЕКГ виявлені ознаки підвищеної електричної активності правого шлуночка, а також його перевантаження у 7 випадках (25,9%). Більш того, у 3-х тривало хворіючих дітей з розповсюдженим хронічним бронхолегеневим процесом (11,1%) констатовані ознаки перевантаження правого передсердя і ще у двох хворих з цієї категорії (7,4%) – ознаки гіпертрофії правого передсердя.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між стажем хронічного захворювання та ЕКГ-ознаками легеневого серця ($r = 0,59$; $P < 0,05$).

Враховуючи недостатню, у ряді випадків, дозволяючу здатність та чутливість ЕКГ-діагностики, у дітей з ПХБ використані також методи ЕхоКГ і ЕхоКГ–доплер.

Дані ехокардіографії, перш за все, показали відсутність ознак, що свідчать на користь вроджених вад серця та будь-яких внутрісерцевих і судинних шунтів. У 8 (29,6%) пацієнтів виявлені аномальні хорди лівого шлуночка, пролапс мітрального клапану та фібротичні зміни стулок цього клапану.

Слід відзначити, що у дітей з ПХБ в половині випадків (51,8%) виявлялись ознаки трикуспідальної недостатності I ступеню, а у кожного десятого хворого (11,1%) – II ступеню. Із загального числа 27 обстежених пацієнтів цієї групи у 9 (33,3%) встановлена тенденція ($P > 0,05$) до підвищення СТЛА в межах 20 - 25 мм.рт.ст. Поряд з цим у трьох випадках (11,1%) визначено більш суттєве підвищення СТЛА в межах 25 – 40 мм.рт.ст., що однак теж не досягає меж значення статистичної достовірності. Разом з тим, встановлені при ЕхоКГ-доплер відхилення переконливо свідчать про характерну для хворих з первинним хронічним бронхолегеневим процесом перебудову апарату кровообігу в умовах навантаження на праві відділи серця (що підтверджено і даними ЕКГ) з залученням в патологічний процес малого кола кровообігу.

Аналізуючи результати комплексного дослідження серцево-судинної системи і функціональної активності міокарда у 55 дітей у віці від 6 до 16 років, які страждають на вторинний хронічний бронхіт (ВХБ), потрібно зазначити, що якість і своєчасність діагностики патологічних відхилень параметрів вивчаючої системи з наступною оцінкою пристосованих реакцій у дітей з ВХБ має надзвичайно важливе значення.

Характеризуючи об'єктивний статус дітей, хворих на ВХБ, слід констатувати більш виражені, ніж при ПХБ, клінічні зміни з боку серцево-судинної системи. Так, більш, ніж у половини обстежених пацієнтів (32 – 58,2%) визначалась підвищена втомлюваність ($P < 0,05$), а 32,7% вказували на біль та неприємні відчуття в області серця ($P > 0,05$). В половині випадків (у 28 дітей – 50,9%) спостерігалась задишка при фізичному навантаженні ($P < 0,05$).

За даними об'єктивного спостереження хворих цієї групи в 16 випадках (29,1%) спостерігалось зміщення меж відносної серцевої тупості, в інших – не перевищували вікових значень.

У більшості обстежених хворих (47 из 55 чел. – 85,4%) знайдені зміни, які характеризувались приглушеністю серцевих тонів, наявністю функціонального систолічного шуму на верхівці та в V точці (39 чел. – 70,9%), дихальної аритмії (35 чел. – 63,6%), тахікардії (11 чел. – 20,0%), брадикардії (4 чел. – 7,3%), а також екстрасистолічної аритмії (3 чел. – 5,4%). В 61,8% випадків (34 дитини з ВХБ) вислуховувався патологічний акцент II тону над легеневою артерією.

В цілому, основні електрокардіографічні показники у дітей з ВХБ характеризувались значною варіабельністю і проявлялись неспецифічними, нерідко спорідненими порушеннями біоелектричної активності міокарда.

Оцінюючи характер ЕКГ-змін у хворих з ВХБ, слід констатувати, перш за все, їх велику сумарну частоту зустрічаємості, ніж у пацієнтів з

первинним хронічним запальним процесом в бронхах. Так, за даними запису ЕКГ, синусова аритмія зустрічалась майже в 2 рази частіше (63,6% і 33,3%, відповідно; $P < 0,05$). Приблизно в рівному процентному співвідношенні реєстрували синусову тахікардію (відповідно 20,0% і 22,2%; $P > 0,05$). Дещо частіше при ВХБ у дітей спостерігалась синусова брадикардія (7,3%), тоді як у пацієнтів з ПХБ – в 3,7% випадків ($P > 0,05$).

Різні види порушень провідності (передсерцевої, передсерцево-шлуночкової та внутрішлуночкової) у дітей з ВХБ зустрічались практично з однаковою частотою (70,9% і 66,6% відповідно; $P > 0,05$). З більшою частотою (однак, що не досягає критичного рівня статистичної значимості $P > 0,05$) при ВХБ спостерігались ознаки порушення реполяризації шлуночків (синдром ранньої реполяризації шлуночків, тенденція до подовження інтервалу QT, ущільненого або від'ємного зубця Т, депресії або неспецифічного підйому сегмента ST та інше) в 87,3% проти 74,1% при ПХБ, ознаки підвищеної електричної активності правого шлуночка (50,9% і 33,3% відповідно) та ознаки його перевантаження (відповідно 32,7% і 25,9%).

Положення електричної осі серця виявилось нормальним або вертикальним у 81,8% пацієнтів. У 10 хворих (18,2%) з важким або тривалим (більше 10 років) перебігом захворювання спостерігалось відхилення осі серця праворуч.

Важливо відзначити, що порушення обмінних процесів в міокарді шлуночків і передсердь (зниження амплітуди зубця R_{V1} , збільшення або зменшення амплітуди зубця Т у відведеннях II, aVR, V5-V6) зареєстровані в більшому ступені у дітей з тривалим (більше 10 років) перебігом запалення в бронхах, їх поширеним ураженням та наявністю частих (до 3 - 4 разів на рік) загострень.

Виявлені зміни досить об'єктивно свідчать про наявність серед обстежених хворих дітей метаболічних порушень в міокарді.

Відразу необхідно відзначити, що за даними ехокардіографії будь-яких морфологічних даних, щоби свідчили на користь великих аномалій серця, зокрема вроджених вад серця (ВВС), а також внутрішньосерцевих і судинних шунтів не виявлено. З невеликою частотою (у 16 дітей – 29,1%) виявлялись аномальні хорди лівого шлуночка, які можуть приводити до правошлуночкової дисфункції та порушенню його гемодинамічної адаптації; пролапс мітрального та трикуспідального клапанів, а також фіброзу стулок мітрального клапана (12,7%).

Зі значною частотою (65,4%) реєструвались збільшення швидкісних показників кровотоку в легеневій артерії (в середньому $114 \pm 5,72$ см/сек), що вказувало на перебудову гемодинаміки малого кола кровообігу в

умовах навантаження на праві відділи серця. Очевидно, що за цих умов тривала супутня гіпоксія може послідовно вести до зниження резервних можливостей серцево-судинної системи та різних видів обмінно-дистрофічних порушень в міокарді. Окрім того, в патогенезі розглянутих порушень необхідно враховувати суттєву роль стану клітинного енергообміну, який багато в чому залежить від тривалості негативного впливу патологічних процесів.

Встановлено, що частота і ступінь виявлених змін з боку серцево-судинної системи у дітей суттєво залежали від стажу вторинного хронічного бронхіту. Зокрема виявлено достовірний кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання та ЕКГ-ознаками легеневого серця ($r=0,76$; $P < 0,05$; рис.2.2.1).

Тривала гіпоксія та інтоксикація у дітей із вторинним хронічним бронхітом на тлі ВАР та муковісцидозу призводить до ранніх порушень легенево-серцевих взаємовідношень, результатом яких є порушення кровозабезпечення на рівні мікроциркуляції, що веде до дистрофічних змін в міокарді, розвитку легеневої гіпертензії та формування серцевої недостатності.

Підводячи підсумки цього розділу, слід констатувати, що у дітей із вторинним хронічним бронхітом, що сформувався на тлі ВАР БЛС і муковісцидозу, закономірно виявляються патологічні зміни з боку серцево-судинної системи, які, в свою чергу, обтяжують перебіг основного захворювання. Таким чином, ступінь цих порушень знаходиться в прямій залежності від тривалості перебігу хронічного запального процесу і його форми (первинний чи вторинний), а також ступеня вираження вентиляційних порушень.

У цьому зв'язку у дітей з хронічним запальним бронхолегеневим процесом виникає нагальна необхідність, по-перше, системного підходу до ранньої діагностики функціональних порушень серцево-судинної системи, а, по-друге, з'ясування частоти реєстрації та характеру можливих енергометаболічних порушень в кардіоміоцитах. Матеріали, що стосуються вирішення другого завдання, викладені в наступному розділі.

2.3. Стан енергометаболічної активності мітохондріальних ферментів у дітей з хронічним бронхітом

Хронічні захворювання бронхолегеневої системи у дітей і підлітків є важливою медико-соціальною проблемою (Антипкин Ю.Г. і співав., 2003;

Сміян І.С., 2006;). Встановлено, що часті загострення хронічного бронхіту (ХБ) ведуть до зниження функціональної здатності серцево-судинної, бронхолегеневої, імунної і інших систем, змін компенсаторних можливостей організму дитини, порушення фізичного і нервово-психічного розвитку, соціальної дезадаптації та ін. (Антипкин Ю.Г. і співав., 2003; Баранов А. А., 2006; Moonnumakal S., Fan L., 2008). Нерідко відсутність позитивного ефекту в лікуванні ХБ багато в чому обумовлена недостатньою вивченістю ряду механізмів розвитку і підтримки запального процесу у бронхах.

Разом з визначенням ролі інфекційних агентів, імунних зрушень, негативного впливу соціально-побутових чинників та ін., особливу увагу привертають питання, пов'язані з вивченням частоти реєстрації і характеру енергометаболических порушень міокарду у дітей з ХБ.

В сучасних умовах зросла питома вага неспецифічних уражень міокарду незапального генезу, в патогенезі яких велике значення має стан порушення енергетичних процесів. За даними М.С.Кушаковського (2000), В.С.Сухорукова (2002), І.В. Леонтьєвой (2004) поява метаболічних порушень в міокарді можлива на тлі впливу різних патогенних факторів та широкого спектру хронічної патології внутрішніх органів, які приводять до зниження пластичних можливостей та порушення обмінних процесів, транспорту та утилізації енергії в міокарді. Це в свою чергу викликає дистрофічні зміни кардіоміоцитів та провідної системи серця зі зниженням скорочувальної функції серцевого м'язу. Встановлено, що навіть незначні порушення скорочувальної функції міокарду пов'язані зі змінами внутрішньоклітинних органел, особливо мітохондрій.

Науковий інтерес представляє вивчення ознак дисфункції клітинної біоенергетики міокарду у дітей з хронічною бронхолегеневою патологією, що супроводжується хронічною тканиною гіпоксією. Найбільш важливим, на наш погляд, є визначення індивідуального прогнозу перебігу дизметаболических захворювань міокарду у співвідношенні зі ступенями мітохондріальної недостатності та виділенням критеріїв сприятливого та несприятливого прогнозів перебігу, який супроводжується прогресуванням порушень метаболізму в міокарді, що може приводити до зниження скоротневої функції серця та розвитку кардіосклерозу. На жаль, в дитячій кардіології цій проблемі приділяється недостатня увага, тому більш поглиблене вивчення цитохімічних змін в цій групі дітей дасть можливість покращити методи ранньої діагностики та диференційованої терапевтичної корекції визначених порушень, що в свою чергу дозволить попередити прогресування хвороби та поліпшити прогноз.

В цьому розділі відображені матеріали, що стосуються результатів дослідження енергометаболічної активності міокарда в групах обстежених дітей з хронічним бронхітом. Для вирішення цього завдання використані цитохімічні кількісні тести визначення активності дегідрогеназ лімфоцитів периферичної крові таких як сукцинатдегідрогеназа (СДГ), α -гліцерофосфатдегідрогеназа (α -ГФДГ) та лактатдегідрогеназа (ЛДГ).

Дані ферменти, за методикою Р.П.Нарцисова (1998р.), займають ключові позиції в аеробному та анаеробному енергозабезпеченні клітин, в т.ч. і кардіоміоцитів. Тому зниження активності або порушення балансу цих ензимів розглядається як маркер мітохондріальної недостатності.

З'ясувалось, що в групах обстежених дітей з первинним хронічним бронхітом (І група) і вторинним хронічним бронхітом (ІІ група), у порівнянні зі здоровими дітьми контрольної групи, визначені різні за ступенем виразності зміни активності мітохондріальних ферментів лімфоцитів периферичної крові.

Конкретні значення вивчених показників серед дітей обстежених груп представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Показники активності ферментів енергетичного обміну у дітей з хронічним бронхітом ($M \pm m$)

Показник, одиниця вимірювання	Контрольна група (здорові діти, n = 40)	І група (діти з первинним хронічним бронхітом, n = 27)	ІІ група (діти з вторинним хронічним бронхітом n = 55)
Сукцинат- дегідрогеназа, (гр/кл)	17,6 \pm 0,21	16,7 \pm 0,19 P < 0,01	13,8 \pm 0,11 P < 0,001 P ₁ < 0,001
Лактат- дегідрогеназа, (гр/кл)	13,8 \pm 0,17	14,3 \pm 0,14 P < 0,05	20,4 \pm 0,12 P < 0,001 P ₁ < 0,001
Гліцерофосфат- дегідрогеназа, (гр/кл)	19,6 \pm 0,23	17,4 \pm 0,18 P < 0,001	16,7 \pm 0,11 P < 0,001 P ₁ < 0,001

Примітка. P – по відношенню до контролю; P₁ – між групами хворих.

Як видно з табл.2.2, у 27 пацієнтів I групи з первинним хронічним бронхітом (ПХБ) спостерігалось зниження інтенсивності клітинного енергообміну у вигляді зниження активності ферменту СДГ до $16,7 \pm 0,19$ гр/кл в порівнянні з показниками здорових дітей контрольної групи ($17,6 \pm 0,21$ гр/кл, $P < 0,01$).

Істотніші зміни активності ферменту зафіксовані у 55 хворих ВХБ на фоні ВАР БЛС і муковісцидозу, де середнє значення СДГ склало $13,8 \pm 0,11$ гр/кл і виявилось в 1,3 рази менше, ніж у здорових дітей контрольної групи ($P < 0,001$). Підвищення активності ферменту ЛДГ у групах хворих з ХБ також було вірогідним у порівнянні з контрольною групою ($13,8 \pm 0,17$ гр/кл). Зокрема у дітей з ПХБ рівень ензиму зростав до $14,3 \pm 0,14$ гр/кл ($P < 0,05$), а при ВХБ - до $20,4 \pm 0,12$ гр/кл ($P < 0,001$).

Щодо результатів вивчення рівня ензиму α -ГФДГ, то його середнє значення виявилось зниженим до $17,4 \pm 18$ гр/кл - в групі хворих ПХБ ($P < 0,001$) і до $16,7 \pm 0,11$ гр/кл - серед пацієнтів з ВХБ ($P < 0,001$).

Враховуючи, що середньоарифметичні значення розглянутих показників не дають можливості коректно оцінити ступінь їх відхилення від нормативу, в цьому зв'язку були використані значення t – критерію або F – критерію Фішера (для відносних показників), що дозволило нормувати міру відхилення від нормативу того чи іншого показника.

Тут і надалі в якості нормативу розглядаються показники здорових дітей. На рис. 2.4 представлені дані про ступінь порушення ферментів енергетичного обміну у хворих з ПХБ, з якого видно, що найбільше у дітей с ПХБ страждає активність α -ГФДГ у вигляді її депресії ($t = 7,50$; $P < 0,001$).

Другу позицію займає депресія активності СДГ ($t = 3,18$; $P < 0,01$), і в меншому ступені порушено метаболізм ЛДГ у вигляді підвищення її активності ($t = 2,27$; $P < 0,05$).

Одержані дані вказують на те, що у пацієнтів даної групи в більшому ступені порушена активність ферментів, які відіграють ключову позицію в аеробному окисненні і, в меншому ступені, відзначено підвищення активності анаеробного окислення. Звідси можна передбачити, що у дітей з ПХБ має місце надмірне напруження компенсаторних механізмів енергетичного обміну з початковими проявами декомпенсації. Ця передумова переходить в ствердження при зіставленні комплексної оцінки міри та спрямованості порушення активності ферментів, що беруть участь в аеробному (СДГ і α -ГФДГ) та анаеробному (ЛДГ) окисненні (рис. 2. 5). Встановлено, що падіння активності аеробних ферментів ($t = 5,35$; $P <$

0,001) в 2,4 рази перевищувало збільшення активності ключового анаеробного ферменту ($t = 2,27$; $P < 0,05$) (Рис.2.5).

Отже, домінуючим видом енергозабезпечення у хворих даної групи являється аеробне окислення, хоча підключення в енергообмін анаеробних процесів вказує на наявність початкових ознак виснаження ферментних процесів аеробного окислення, тобто явищ дефіциту декомпенсації. Крім того, на користь домінування компенсаторних механізмів над декомпенсацією свідчить факт, що в більшому ступені виражена депресія активності α -ГФДГ, яка бере участь в механізмах переносу електронів через мембрану мітохондрій на дихальний ланцюг.

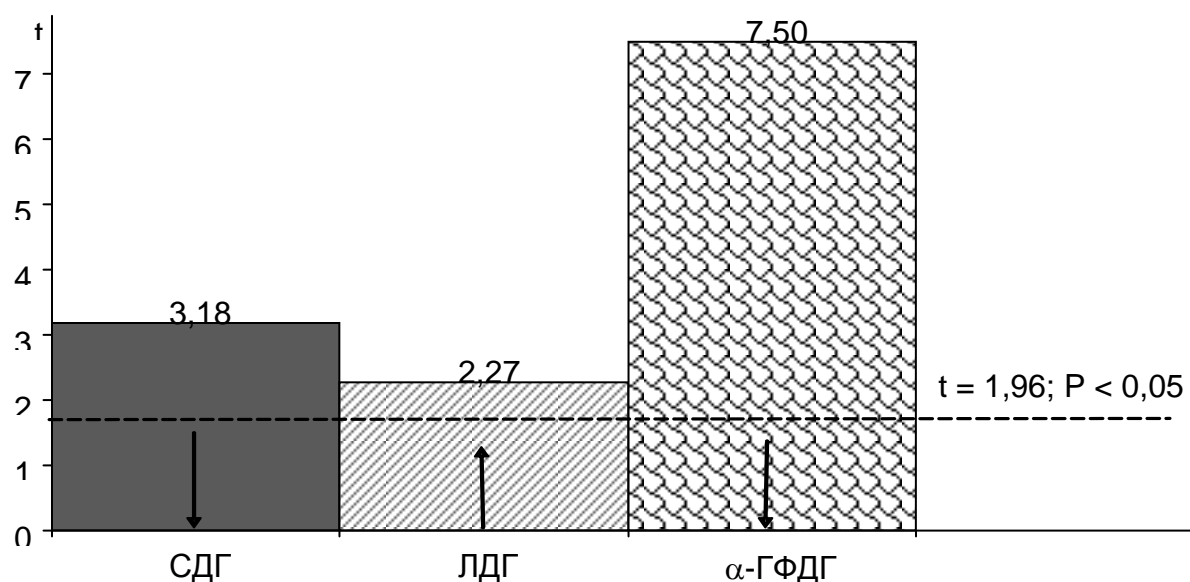


Рис. 2.4. Ступінь відхилення від нормативу активності ферментів енергетичного обміну у дітей з первинним хронічним бронхітом.

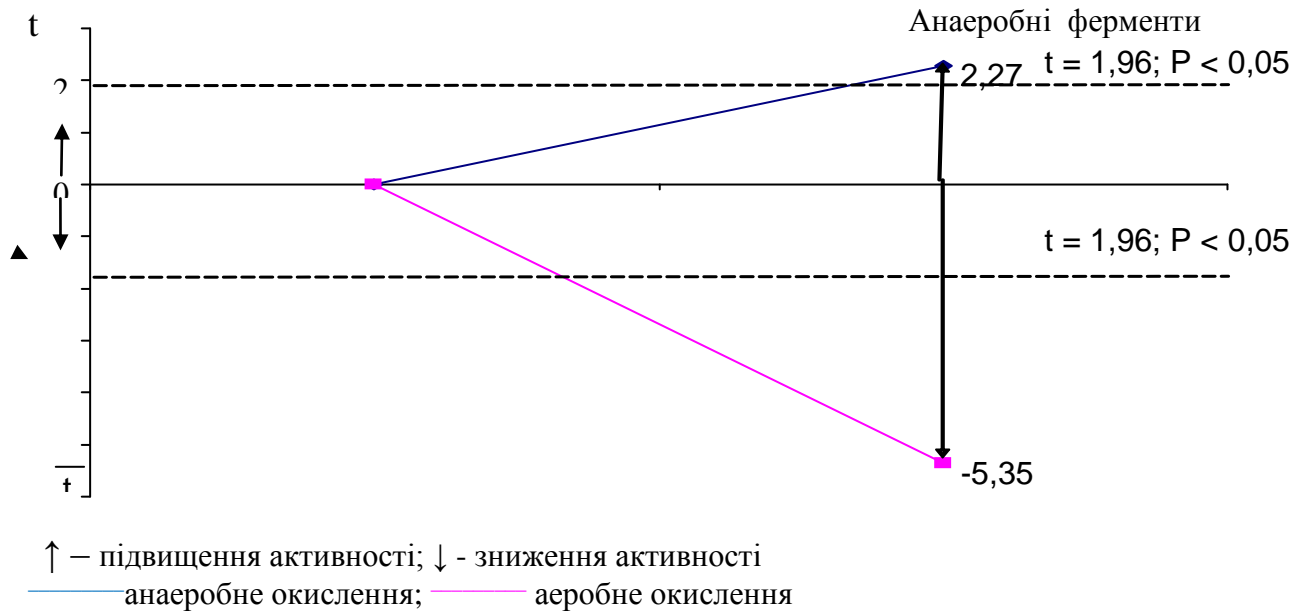
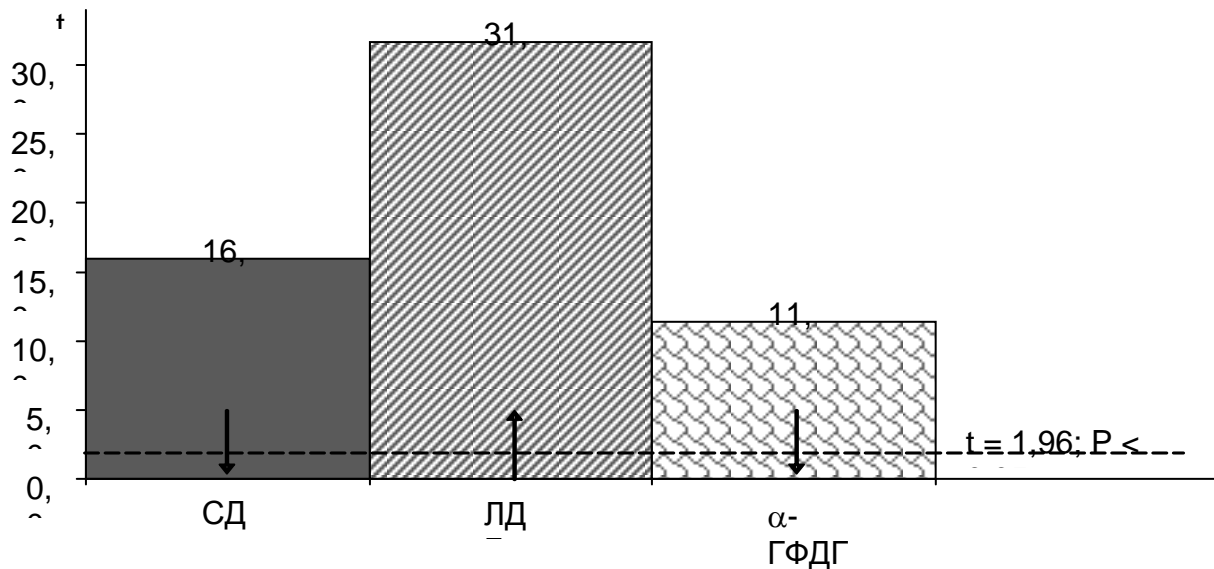


Рис.2.5. Комплексна оцінка міри відхилення від нормативу активності мітохондріальних ферментів, приймаючих участь в аеробному та анаеробному окисленні у дітей з первинним хронічним бронхітом.

При розгляді міри відхилень від нормативу активності ферментів у хворих з ВХБ встановлено (рис. 2.6), що найбільше у них підвищена активність ЛДГ ($t = 31,7$; $P < 0,001$). Другий ранг займає депресія активності СДГ ($t = 16,0$; $P < 0,001$), а останню – зниження активності α -ГФДГ ($t = 11,4$; $P < 0,001$). Отримані дані свідчать, що у хворих з ВХБ домінуючою в дисбалансі енергетичного обміну стала активація анаеробного окислення разом із супутнім пригніченням аеробного окислення, що, напевно, обумовлено виснаженням енергетичних ресурсів аеробного гліколізу і перемиканням енергії на анаеробний метаболізм.



↑ – підвищення ↓ - зниження

Рис. 2.6. Ступінь відхилення від нормативу активності ферментів енергетичного обміну у дітей з вторинним хронічним бронхітом

Викладене положення з очевидністю підтверджується даними комплексної оцінки ступеня відхилення від нормативу активності ферментів (рис. 2.7). В цілому встановлено, що активація процесів анаеробного окислення ($t = 31,7$; $P < 0,001$) в 2,3 рази перевищувала рівень депресії ферментів аеробного окислення ($t = 13,7$; $P < 0,001$), що дозволяє зробити висновок про наявність у дітей з ВХБ ознак декомпенсації енергетичного обміну внаслідок вираженого дефіциту процесів компенсації.

Використання середньоарифметичних значень t – критерію усіх ферментів дозволило уявити комплексну оцінку міри відхилення від нормативу ферментного статусу в цілому в групах дослідження. Виявилось, що ступінь порушення ферментного гомеостазу у дітей з ВХБ ($t = 19,7$) в 4,6 рази перевищував такий у хворих, що страждають на ПХБ (рис. 2.8).

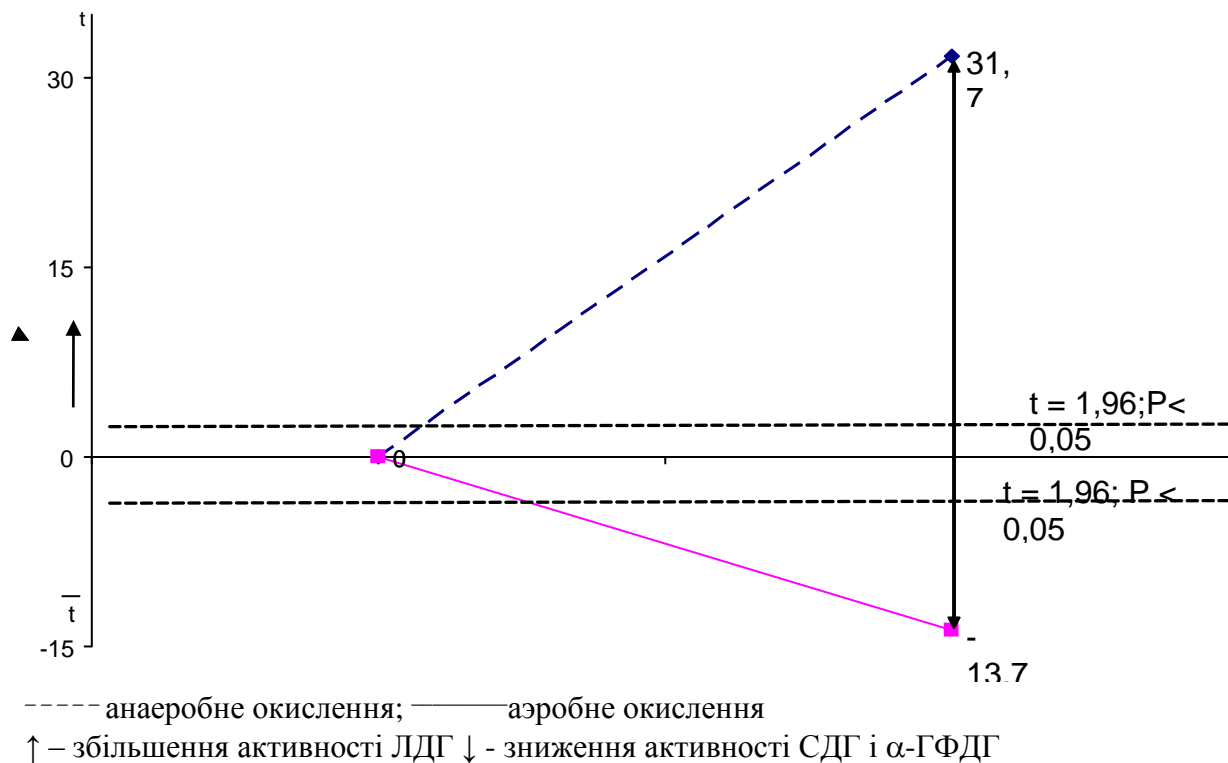


Рис. 2.7. Комплексна оцінка міри відхилення від нормативу активності мітохондріальних ферментів у дітей із вторинним хронічним бронхітом.

При співставленні рангових структур міри відхилення від нормативу кожного з досліджених ферментів в групах хворих встановлено (рис. 2.9), що, якщо у дітей з ПХБ перше рангове місце належить порушенню активності α-ГФДГ, а останнє – активності ЛДГ, то у пацієнтів з ВХБ, навпаки, перший ранг має підвищення активності ЛДГ, а останній – депресія активності α-ГФДГ.

Одержані дані свідчать не тільки про кількісну різницю в ступені порушень енергетичного обміну між групами хворих, але й вказує на якісну різницю його дезорганізації. При цьому, якщо у дітей з ПХБ виявлено надмірна напруга процесів компенсації енергетичного обміну з початковими проявами декомпенсації, то у пацієнтів з ВХБ має місце декомпенсація процесів гліколізу з домінуванням анаеробного окислення.

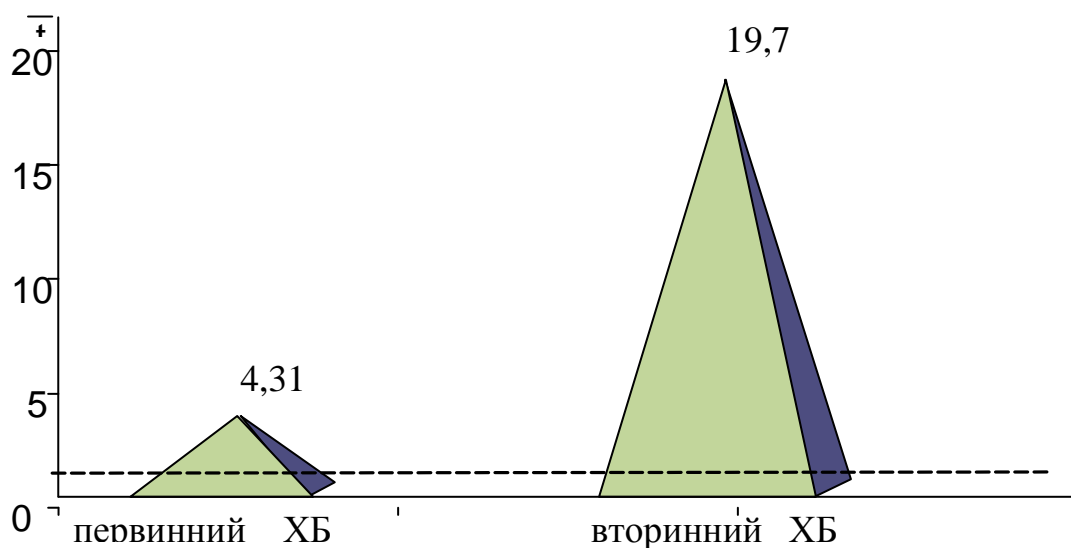


Рис.2.8. Комплексна оцінка ступеню відхилення від нормативу активності мітохондріальних ферментів у дітей з хронічним бронхітом.

Встановлено, що міра дисбалансу ферментів серед пацієнтів з ХБ виявилася більш вираженою у дітей з муковісцидозом ($t=20,5$), яка в 1,5 рази перевищувала таку у пацієнтів з ВАР БЛС ($t = 13,4$; $P < 0,001$) і в 4,8 рази - у хворих на ПХБ ($P < 0,001$).

Особливий науково-практичний інтерес представляє розгляд якісних параметрів гранул вивчаючих ферментів за результатами візуальної оцінки. Подібний аналіз розглядається як важливий для можливості надання об'єктивного підтвердження мітохондріальної недостатності (МН) в обстежених хворих. Конкретні результати даного дослідження представлені в табл. 2.3. Важливою ознакою, яка підтверджує наявність МН у дітей з хронічним бронхітом, стало виявлення при морфологічному обстеженні вираженого кластероутворення у вигляді патологічного скупчення великої кількості гранул, по суті мітохондрій, у одного з полюсів клітини. Установлено, що більш виражене утворення кластерів спостерігалось у дітей з ВХБ у порівнянні з дітьми, що страждають на ПХБ (78, 2% проти 44,4%, $P < 0,01$). Другим важливим діагностичним критерієм МН у обстежених хворих слід вважати ізольоване зниження кількості гранул одного з визначальних ферментів аеробного обміну – СДГ і підвищення числа гранул ключового ензиму анаеробного обміну – ЛДГ. Подібні зміни були зареєстровані в 40,7 %

випадків ($P < 0,001$) у дітей з ПХБ і майже в 2 рази частіше (76,4%; $P < 0,001$) при хронічному бронхіті на тлі ВАР БЛС та муковісцидозу.

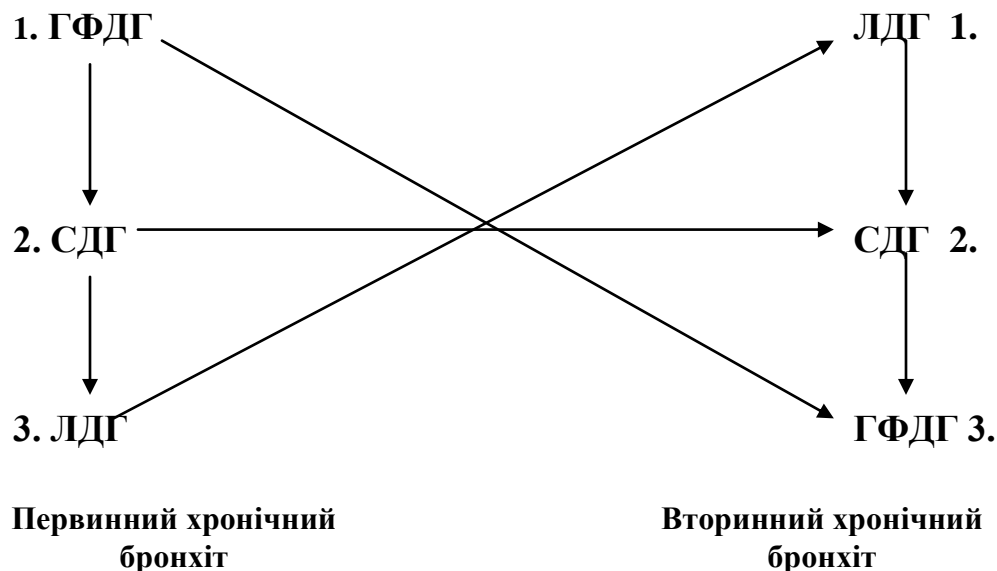


Рис.2.9. Рангова структура міри відхилення від нормативу активності мітохондріальних ферментів у дітей з хронічним бронхітом.

Вірогідно частіше у пацієнтів з ВХБ, ніж у здорових дітей (80,0%; $P < 0,001$) та дітей з ПХБ (48,2%; $P < 0,01$), спостерігався патологічний розподіл гранул у середині клітини, а також зміни форми і розміру гранул: 81,8% та 55,5% відповідно ($P < 0,001$ у порівнянні з контрольною групою і $P < 0,05$ між групами хворих дітей).

Крім того, на користь констатації МН у дітей з хронічним бронхітом свідчило встановлене зниження середньої оптичної щільності гранул, більш виражене у хворих на ВХБ (85,4%) проти 51,8% при ПХБ.

Нарешті, поєднана реєстрація змін тих або інших якісних параметрів ферментів в 1,6 рази частіше зустрічалася серед хворих з ВХБ, ніж у пацієнтів з ПХБ (96,4% проти 59,3%; $P < 0,001$).

Таким чином, у дітей з первинним, а особливо вторинним бронхітом, визначено властиві ознаки енергометаболічного дефіциту клітин, що виражаються як кількісним дисбалансом вмісту мітохондріальних ферментів, перш за все, у вигляді зниження СДГ і підвищення ЛДГ, так і у вигляді якісних змін гранул цих ферментів (наявність кластерів, патологічний розподіл гранул в клітинах, зміна форми та розмірів гранул, їх щільності, яскравості та ін.).

Таблиця 2.3

**Частота та характер змін якісних параметрів гранул
ферментів у дітей з хронічним бронхітом ($M \pm m$)**

Характер порушень	Контрольна група, здорові діти (n=40)	Діти з первинним хронічним бронхітом (n=27)		Діти з вторинним хронічним бронхітом (n= 55)	
		абс.	%	абс.	%
Наявність кластерів	0	12	44,4 $P < 0,001$	43	78,2 $P < 0,001$ $P_1 < 0,01$
Зниження кількості гранул СДГ та підвищення ЛДГ	0	11	40,7 $P < 0,001$	42	76,4 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$
Патологічний розподіл гранул в клітині	0	13	48,2 $P < 0,001$	44	80,0 $P < 0,001$ $P_1 < 0,01$
Зміна форми та розмірів гранул	0	15	55,5 $P < 0,001$	45	81,8 $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$
Зниження середньої оптичної щільності гранул	0	14	51,8 $P < 0,001$	47	85,4 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$
Структурні зміни	0	16	59,3 $P < 0,001$	53	96,4 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$

Примітка. Р – по відношенню до контролю; P_1 – між групами хворих.

Встановлено, що зниження інтенсивності клітинного енергетичного обміну має тісний кореляційний зв'язок з тривалістю хронічного запалення ($r=0,56$, $r=0,68$ відповідно по групах, $P < 0,05$), ступенем вентиляційних

порушень ($r=0,32$ $r=0,57$, $P < 0,05$), та ступенем функціональних порушень серцево-судинної системи ($r=0,61$ $r=0,64$, $P < 0,05$).

Абсолютно очевидно, що закономірна констатація енергометаболических розладів послідовно веде у таких хворих до зниження пластичних можливостей міокарда, порушення утилізації в ньому енергії і, як наслідок, до розвитку дистрофічних змін в кардіоміоцитах.

У зв'язку з цим дітям з хронічним бронхітом як з первинним, так і вторинним, для усунення негативного впливу гіпоксії (гіпоксемії) на міокард показано використання метаболічної коригуючої терапії, спрямованої на відновлення втраченої клітинної енергетичної здатності міокарда.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють вважати, що у дітей в умовах сформованого хронічного бронхіту, особливо пов'язаного з муковісцидозом, відбувається глибока перебудова апарату кровообігу з залученням малого кола. При цьому тривалість та важкість перебігу хронічного бронхіту потенціює подальше зниження адаптаційних можливостей міокарда, що проявляється вираженими енергометаболическими порушеннями.

Встановлені зміни визначають необхідність проведення відповідної корекції, а саме: використання енерготропних препаратів.

Розділ 3. Особливості сучасних функціональних методів дослідження у дітей з хронічними захворюваннями органів дихання

3.1. Рентгенологічні, ендоскопічні та електроміографічні ознаки у дітей з РБ та ХБ

Одним з актуальних та практично важливим питанням в дитячій пульмонології є вивчення ролі порушення механіки дихання в патогенезі формування хронічних бронхітів у підлітків. Робота «дихального насоса» залежить, як відомо, від стану дихальних м'язів, еластичних властивостей бронхів, легень та грудної клітки. Роль порушень дренажної функції бронхів в хронізації бронхолегеневого процесу безсумнівна [124-126]. В теперішній час достатньо вивчається стан дихальних м'язів, їх витривалість в умовах хронічної гіпоксії у дорослих пацієнтів з ХОЗЛ [127, 130, 131].

В дослідженнях Koechlin C., Matecki S., Jaber S. (2005) визначено, що протягом підліткового віку витривалість дихальних м'язів змінюється: на початку періоду (12-14 років) вона значно нижча, чим у більш старших підлітків. Проте причини цих вікових особливостей, їх роль в порушенні дренажної здатності легень підлітків потребує уточнення [142].

На практиці, під час рутинних ендоскопічних досліджень, досить рідко звертається увага на кінетичні та тонічні особливості дихальних шляхів. За даними аналізу архівного матеріалу, з 45 протоколів ендоскопічних досліджень у дітей тільки в 11 з них (24,4%) відображено рухливість та тонус трахеї і бронхів. Саме ці характеристики можуть бути основними причинами порушення дренажної функції бронхів, мукостазу та розвитку деформуючого ендобронхіту.

Аналіз наших ендобронхологічних досліджень показав, що у половини з хворих на ХБ ($n=41$) спостерігались візуальні ознаки гіпотонії трахеї і бронхів (21 дитина, $51,2 \pm 7,8\%$). Відомо, що бронхогіпотонічний фактор може бути домінуючим в патогенезі бронхообструкцій та затяжних бронхітів у дітей раннього віку [37, 38]. Для таких дітей може бути характерним наявність як експіраторного, так і інспіраторного компоненту задишки під час загострення. Також відомо, що природний тонус бронха обумовлений структурними компонентами сполучної тканини – протеїнами та клітинами гладеньких м'язів. Каркас бронха складається з еластинових та колагенових волокон. На їх стан впливають різні інфекційні та неінфекційні фактори. Гіпотонія бронхів може бути наслідком переважаючої холінергічної активності, гіпокальціємії, дисбалансу протеазно-антипротеазної системи. Дані літератури про результат дії протеїназ на гладеньку мускулатуру бронхів неоднозначні. Існує точка зору, що під впливом еластази втрачається і скоротлива спроможність м'язів, так як синтез еластину є також функцією гладком'язових клітин [188]. Дисбаланс у зазначених ферментних системах, крім бронхогіпотонії, викликає фіброз бронхолегеневої тканини. В даному випадку має місце феномен реципрокності: деградує еластин та інші структури сполучної тканини активують функцію фібробластів, що виробляють колаген I типу; фіброзна тканина цього типу не підвладна дії протеїназ в зв'язку зі стійкістю протеїнів – похідних специфічних фібробластів. Зокрема, білок фібрoneктин в комплексі з колагеном стимулює зростання фібробластів і утворення зовнішньоклітинних фібрил сполучної тканини. Ці фундаментальні дані уточнюють можливість існування процесів еластолізу та фібриноутворення одночасно при БОС. Остаточні зміни у вигляді фіброзу після перенесених затяжних бронхітів або бронхіолітів відмічаються багатьма авторами, зокрема, О. Г. Чучаліним, О. Л. Черновим (2003), D. Goodman (2004), М.О.Смирновою (2007). Бронхообструктивний синдром зберігається довготривалий час, при цьому ефективність адrenomіметиків та ксантинових препаратів може бути мінімальною [258, 259].

Ендобронхіт в групі хворих на ХБ був переважно дифузним (25 хворих, $61,0 \pm 7,6\%$) (рис. 3.1). За характером ендобронхіту, частіше зустрічався катарально-гнійний (24 особи, $58,5 \pm 7,7\%$), рідше катаральний (11 осіб, $26,8 \pm 6,9\%$) та гнійний (6 хворих, $14,6 \pm 5,5\%$) (табл. 3.1).

При оцінці стану поверхневого шару бронхів відмічено в 14 випадках ($34,1 \pm 7,4\%$) наявність помірних ознак атрофії слизової оболонки. Візуально це виглядає як наявність «блідих» ділянок на слизовій оболонці бронхів, яскравих судин підслизового шару, підвищеної складчастості. Наявність «блискучих» ділянок слизової оболонки, на тлі загальної матовості, може бути візуальною ознакою дисплазії бронхіального епітелію. В нашій дослідній групі ця ознака знайдена бронхологом у 19 хворих на ХБ ($46,3 \pm 7,8\%$). Гіпертрофія слизового шару спостерігалась у 8 хворих ($19,5 \pm 6,2\%$), у 9 ($22,0 \pm 6,5\%$) були ознаки набряку. При кореляційному аналізі виявлено позитивний зв'язок між стажем захворювання та наявністю ендоскопічних ознак гіпертрофії слизової оболонки бронхів ($r=0,43$, $p<0,01$), між клінічними ознаками нейроциркуляторної дистонії за ваготонічним типом та ендоскопічними ознаками гіпотонії та гіпокінезії бронхів ($r=0,40$, $p<0,01$).

Порівняння бронхологічних ознак при ХБ та РБ показало наявність вірогідних відмінностей за частотою зниження рухливості трахеї та бронхів ($51,2 \pm 7,8$ проти $18,5 \pm 7,5$, $p < 0,01$), гіпертрофії стінки бронхів ($19,5 \pm 6,2\%$ проти $3,7 \pm 3,6\%$, $p < 0,06$), характером ендобронхіту (катарально-гнійний $58,5 \pm 7,7$ проти $33,3 \pm 9,1\%$, $p < 0,05$; гнійний $14,6 \pm 5,5\%$ при відсутності його у дітей з РБ, $p < 0,05$; катаральний – $26,8 \pm 6,9\%$ проти $66,7 \pm 9,1\%$, $p < 0,05$).



Рис. 3.1. Патологічні ознаки у хворих на ХБ (%) в період ремісії за даними діагностичної ендобронхоскопії

Порушення конфігурації трахеї у дітей з ХБ, у порівнянні з РБ, вірогідно не різнилось ($7,3 \pm 4,1\%$ проти $7,4 \pm 5,0\%$, $p > 0,10$).

Не знайдено й вірогідної різниці ($p > 0,10$) між частотою двобічного ($65,9 \pm 7,4\%$ проти $74,1 \pm 8,4\%$) та лівобічного ендобронхіту ($17,1 \pm 5,9\%$ проти $25,9 \pm 8,4\%$), наявністю набряку стінки бронхів ($22,0 \pm 6,5\%$ проти $14,8 \pm 6,8\%$).

Візуально слизова оболонка бронхів при ХБ була вірогідно частіше ($p < 0,01$) блискучою ($46,3 \pm 7,8\%$ проти $11,1 \pm 6,1\%$), з гіперемією ($41,5 \pm 7,7\%$ проти $7,4 \pm 5,0\%$). У хворих на РБ візуальні ознаки атрофії не знайдено в жодному випадку ($p < 0,001$).

За даними рентгенографії (табл. 3.1) у хворих на ХБ, у порівнянні з хворими на РБ, вірогідно частіше зустрічались такі ознаки: посилення судинного рисунку ($73,2 \pm 6,9\%$ проти $40,7 \pm 9,5\%$, $p < 0,01$), розширення та ущільнення коренів ($65,9 \pm 7,4\%$ проти $11,1 \pm 6,1\%$, $p < 0,001$).

Ми звертали особливу увагу на такий критерій, як сплюснення куполу діафрагми при відсутності емфізематозу. Відомо, що діафрагмальні м'язи – це основні представники інспіраторних м'язів. З позицій порушення механіки дихання, по мірі сплюснення діафрагми радіус її кривизни збільшується і тиск, що генерується, знижується. Це, в свою чергу,

призводить до зниження сили видиху. Сплющення діафрагми спостерігалось майже у кожного п'ятого хворого ($22,1 \pm 5,0\%$) і вірогідно не різнилось по групах дослідження – $24,4 \pm 6,7$ при ХБ проти $18,5 \pm 7,5$ при РБ ($p > 0,10$).

Деформація судинного рисунку була притаманною хворим на ХБ і зустрічалась у всіх хворих з цієї групи без виключень (100%), в той час як при РБ деформація визначена тільки в однієї дитини ($p < 0,001$). Емфізематоз, нерівномірність повітряності, інфільтрація легеневої тканини зустрічались у дітей з ХБ ($24,4 \pm 6,7\%$, $17,1 \pm 5,9\%$, $7,3 \pm 4,1\%$ відповідно) і були відсутніми у дітей з РБ. В перших двох випадках відмінності вірогідні з $p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно.

Таблиця 3.1.

Рентгенологічна характеристика хворих з РБ та ХБ

Рентгенологічні ознаки	ХБ (n=41)		РБ (n=27)		p
	абс.	%, $M \pm m$	абс.	%, $M \pm m$	
Варіант вікової норми	0	0	10	$37,0 \pm 9,3$	$<0,001$
Посилення судинного рисунку	30	$73,2 \pm 6,9$	11	$40,7 \pm 9,5$	$<0,01$
Розширення та ущільнення коренів	27	$65,9 \pm 7,4$	3	$11,1 \pm 6,1$	$<0,001$
Деформація судинного рисунку	41	100,0	1	$3,7 \pm 3,6$	$<0,001$
Емфізематоз	10	$24,4 \pm 6,7$	0	0	$<0,01$
Інфільтрація легеневої тканини	3	$7,3 \pm 4,1$	0	0	$>0,05$
Нерівномірність повітряності	7	$17,1 \pm 5,9$	0	0	$<0,05$
Сплющення куполу діафрагми	10	$24,4 \pm 6,7$	5	$18,5 \pm 7,5$	$>0,10$

Критерій сплющення діафрагми, як ознака ризику зниження сили видиху зустрічався практично у чверті підлітків з ХБ ($24,4 \pm 6,7\%$) та прямо корелював ($r=0,41$, $p < 0,01$) з рівнем тиску в ротовій порожнині при видиху. Але у трьох хворих ($7,3 \pm 4,1\%$) такої закономірності не відмічалось, що свідчило про виражену дисфункцію дихальних м'язів.

Аналіз середніх значень спірографічних показників в групах з хронічним та рецидивним бронхітом та у порівнянні з даними після

проведення проби з бронхолітиком не виявив вірогідних відмінностей ($p > 0,10$), але загальна тенденція до зниження FVC, FEV1 та MEF 25% при ХБ простежується (табл. 3.2).

Вірогідно різнилась пікова інспіраторна швидкість (ПІШ), що вимірювалась за допомогою інспіраторного флоуметра, між показниками при ХБ та РБ до проби з вентоліном ($64,3 \pm 8,9\%$ проти $89,9 \pm 7,6\%$ відповідно, при $p < 0,05$) та після проби ($71,4 \pm 7,3\%$ проти $91,3 \pm 5,8\%$, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Спірографічні показники (в % від вікової норми) хворих на ХБ та РБ (M \pm m)

Групи хворих	FVC	FEV1	FVC1/ FVC	MEF75 %	MEF50 %	MEF2 5%	ПІШ
ХБ до проби (n=41)	73,7 $\pm 17,3$	74,7 $\pm 17,2$	94,5 \pm 17,3	83,7 \pm 17,2	84,5 $\pm 16,2$	81,7 \pm 18,2	64,3 \pm 8,9 ¹
ХБ після проби з вентоліном	77,9 \pm 12,6	80,1 \pm 13,4	95,1 \pm 18,4	85,7 \pm 16,0	86,2 \pm 14,8	83,4 \pm 15,4	71,4 \pm 7,3 ²
РБ до проби (n=27)	86,5 \pm 13,4	76,8 \pm 16,3	90,8 \pm 16,5	87,7 \pm 13,4	88,7 \pm 13,8	89,7 \pm 8,8	89,9 \pm 7,6
РБ після проби з вентоліном	84,4 \pm 11,4	79,9 \pm 12,9	91,2 \pm 9,5	89,7 ± 1 0,1	87,9 \pm 11,8	88,3 \pm 6,9	91,3 \pm 5,8

Примітка.

¹- $p < 0,05$ між показниками при ХБ та РБ до проби з вентоліном, ² - $p < 0,05$ між показниками при ХБ та РБ після проби

Встановлено, що в групі з ХБ вірогідно частіше зустрічались хворі зі зниженою MEF25%, менш ніж 80% від вікової норми – $43,9 \pm 7,8\%$ (18 осіб) при ХБ проти $11,1 \pm 6,1\%$ (3 особи) при РБ, $p < 0,001$, тобто зниження прохідності на рівні дрібних бронхів більш притаманне хворим з ХБ.

Під час спостереження ми встановили, що чим старше підліток (особливо це стосується хлопців), тим більше випадків неухважного відношення до свого стану та/або приховування скарг від дорослих. В амбулаторних умовах проведено опитування, а потім анонімне

анкетування 75 підлітків 11-18 років з наявністю в медичній документації діагнозів РБ та ХБ. Основні питання дослідження стосувались тютюнопаління та скарг з боку органів дихання. Серед цих підлітків проводилось також скринінгове обстеження з використанням спірометрії.

За показниками FEV1 (табл. 3.3) досліджувана група розділилась на підгрупи, серед яких найбільшою була підгрупа з нормальним рівнем FEV1 (>80% від норми) та складала 48,0±5,8% (36 осіб).

Таблиця 3.3

Частота скарг в підгрупах підлітків з різними рівнями FEV1 під час опитування та анкетування (n=75)

FEV1	>80%		70-80%		60-69%		<60%	
	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m
Кількість в підгрупі, абс./ %	36	48,0 ±5,8	18	24,0 ±4,9	10	13,3 ±3,9	11	14,7 ±4,1
Скарги на хронічний кашель	28	77,8 ±6,9	9	50,0 ±11,8	6	60,0 ±15,5	9	81,8 ±11,6
Скарги на виділення мокротиння	18	50,0 ±8,3	9	50,0 ±11,8	6	60,0 ±15,5	5	45,5 ±15,0
Скарги на задишку (за даними опитування)	-	-	-	-	1	10,0 ±9,5	4	36,4 ±14,5
Скарги на задишку (за даними анкетування)	-	-	1	5,6 ±5,4	6	60,0 ±15,5 *	9	81,8 ±11,6*

Примітка. * - $p < 0,05$ в підгрупах між частотою скарг за даними опитування та анкетування

До підгрупи з помірним зниженням FEV1 (70-80%) увійшло 18 (24,0±4,9%) обстежених, до підгрупи з середнім зниженням FEV1 (60-69%) – 10 (13,3±3,9%) обстежених, зі значним зниженням FEV1 (<60%) -11 (14,7±4,1%) обстежених.

Аналіз частоти скарг, що визначено при опитуванні, показав їх розходження зі ступенем функціональних порушень з боку легень (табл. 3.3, рис. 3.2). Так, при зниженні FEV1 менш 70% від норми, наявність задишки, навіть при фізичному навантаженні, відмітив тільки 1 з 10 підлітків в цій групі. В підгрупі з рівнем FEV1 менш 60% скаржились на

задишку тільки 4 з 11 підлітків.

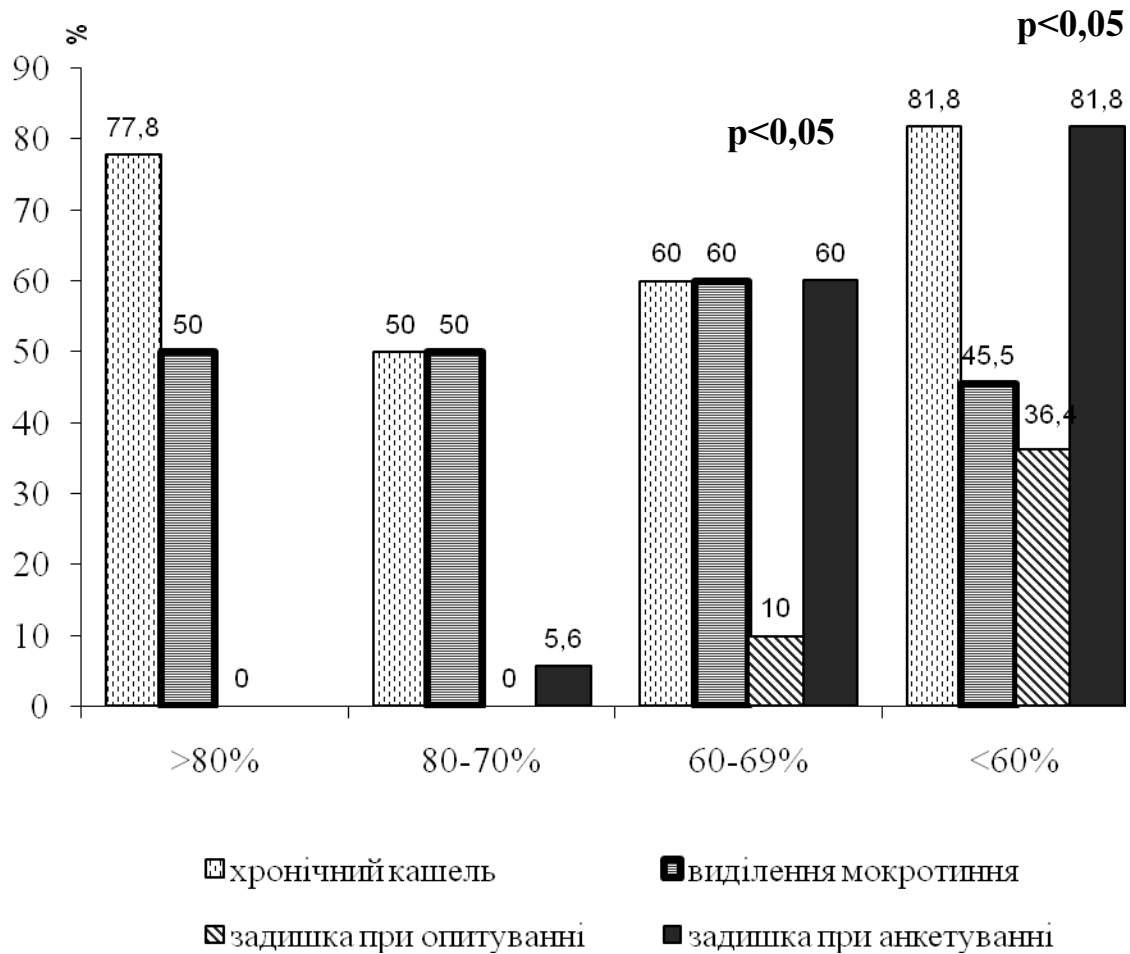


Рис. 3.2. Розподіл скарг в підгрупах підлітків з різним рівнем FEV1

За даними ж анонімного анкетування, на задишку скаржилось значно більше підлітків (рис. 3.2). Її відмічено в 9 анкетах в підгрупі зі значним зниженням FEV1 ($81,8 \pm 11,6\%$), в 6 анкетах ($60,0 \pm 15,5\%$) з середніми порушеннями, що вірогідно різниться з частотою скарг за даними опитування ($p < 0,05$). Відмінності відзначено навіть в 1 анкеті ($5,6 \pm 5,4\%$) з незначними порушеннями FEV1. Ці факти ще раз підтверджують можливість існування розбіжності між істинними симптомами порушення функції дихання у підлітків та наявністю у них скарг. Саме спірометричні тести повинні бути основою для об'єктивної оцінки наявності або відсутності порушень з боку бронхів та легень в цьому віці.

Аналіз електроміографічних показників у підлітків з ХБ визначив наявність порушень як з боку сили скорочення досліджуваних м'язів, так і уповільнення нервової провідності по них (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Частота патологічних ЕНМГ-ознак у підлітків з хронічними бронхітами

У хворих на ХБ, в порівнянні зі здоровими (табл. 3.4), частіше відзначалось зниження амплітуди скоротливості m. pectoralis major ($43,6 \pm 8,0\%$ праворуч проти $21,7 \pm 8,6\%$, $p < 0,10$), m. serratus anterior ($41,0 \pm 7,9\%$ праворуч і $43,6 \pm 8,0\%$ проти $17,4 \pm 7,9\%$, $p < 0,05$). Зафіксовано асиметрію амплітуди скоротливості (коефіцієнт асиметрії - КАС2 $> 5\%$ в $33,3 \pm 7,6\%$ випадках проти $13,0 \pm 7,0\%$, $p < 0,10$).

Вірогідної різниці між показниками, що характеризують нервову провідну активність по м'язах, в групі ХБ та групі порівняння не визначено ($p > 0,10$). Також не встановлено і вірогідної розбіжності в коефіцієнтах асиметрії нервової провідності (КАС1 $> 5\%$ – $17,9 \pm 6,1\%$ проти $21,7 \pm 8,6\%$, $p > 0,10$).

Визначено вірогідні кореляційні зв'язки ($p < 0,05-0,001$) між ПШ і амплітудою скорочення m. pectoralis major ($r = -0,54$), між FEV1 та провідністю по n. phrenicus ($r = 0,61$), між наявністю сколіозу та коефіцієнтом асиметрії КАС 2 ($r = 0,51$), між зниженням амплітуди

скорочення обох дихальних м'язів та ознаками гіпокінезії бронхіальної стінки при бронхоскопії ($r=0,37$).

Встановлено, що дистонія та асиметрія скорочувальної спроможності м'язів, що досліджувались, впливає і на пікову швидкість вдиху ($r=0,59$).

Відомо, що при сколіозі, який супроводжує основне захворювання підлітка, за рахунок порушення руху ребер, асиметрії м'язів відбувається суттєве підвищення роботи дихання і більш швидке виснаження енергетичного потенціалу м'язів [143].

Таблиця 3. 4

Електроміографічні показники у дітей з ХБ

Електроміографічні ознаки	Група ХБ, n=39		Група порівняння, n=23		Р
	абс.	%, $M \pm m$	абс.	%, $M \pm m$	
1	2	3	4	5	6
Подовження провідності по n.phrenicus праворуч	4	$10,3 \pm 4,9$	3	$13,0 \pm 7,0$	$>0,10$
Подовження провідності по n. phrenicus ліворуч	5	$12,8 \pm 5,3$	4	$17,4 \pm 7,9$	$>0,10$
Подовження провідності по n. long thoratis праворуч	3	$7,7 \pm 4,3$	2	$08,7 \pm 5,9$	$>0,10$
Подовження провідності по n.long thoratis ліворуч	7	$17,9 \pm 6,1$	4	$17,4 \pm 7,9$	$>0,10$
Зниження амплітуди по m. pectoralis major праворуч	17	$43,6 \pm 8,0$	5	$21,7 \pm 8,6$	$<0,10$
Зниження амплітуди m. pectoralis major ліворуч	15	$38,5 \pm 7,8$	5	$21,7 \pm 8,6$	$>0,10$
Зниження амплітуди m. serratus anterior праворуч	16	$41,0 \pm 7,9$	4	$17,4 \pm 7,9$	$<0,05$
Зниження амплітуди m. serratus anterior ліворуч	17	$43,6 \pm 8,0$	4	$17,4 \pm 7,9$	$<0,05$
КАС 1 $> 5\%$	7	$17,9 \pm 6,1$	5	$21,7 \pm 8,6$	$>0,10$
КАС 2 $> 5\%$	13	$33,3 \pm 7,6$	3	$13,0 \pm 7,0$	$<0,10$

Аналіз електроміографічних змін при ХБ на тлі сколіозу ($n=15$) показав, що в цій підгрупі частіше спостерігалось асиметричне зниження скоротливої спроможності досліджуваних м'язів ($46,7 \pm 12,9\%$ проти $13,3 \pm 8,7\%$, $p < 0,05$), при цьому швидкість нервової провідності була рівномірною.

Визначено і вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок ($r = -0,45$, $p < 0,05$) між індексом паління та піковою інспіраторною швидкістю (рис. 3.4). Відомо, що при хронічному обструктивному захворюванні легень у дорослих відбуваються досить виражені зміни у роботі респіраторної мускулатури, насамперед, м'язів вдиху, про що свідчить зниження такого показника як пікова інспіраторна швидкість у більшості дорослих хворих на ХОЗЛ [133-136].

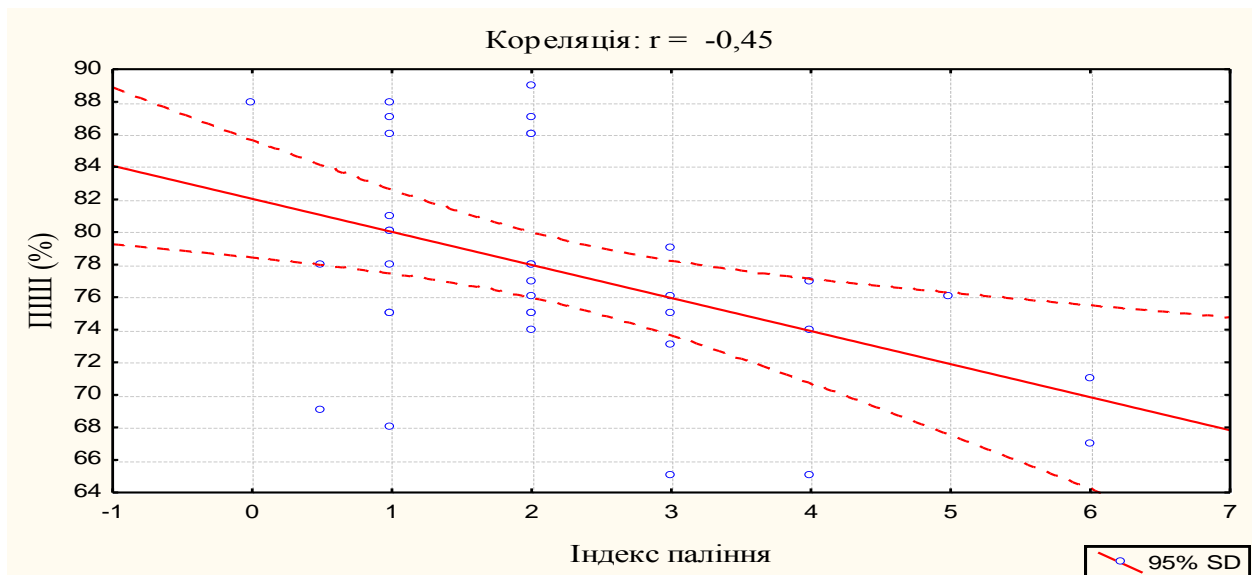


Рис.3.4. Взаємозв'язок між піковою інспіраторною швидкістю (% від норми) та індексом паління (пачко-роки) у підлітків 15-18 років, що палять

Найвищий ступінь зниження сили інспіраторних м'язів спостерігається у хворих на ХОЗЛ в початковій стадії хвороби. Встановлено, що респіраторна мускулатура паліїв зазнає значного негативного впливу [141]. Із збільшенням же стажу паління спостерігається компенсаторне підвищення сили дихальних м'язів: встановлено значний кореляційний зв'язок між силою інспіраторних м'язів та індексом «пачка/рік» у хворих на ХОЗЛ III ст. (Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, О.В. Миرونенко, 2005). Опираючись на дані кореляційного аналізу між спірографічними, ендобронхологічними та

електроміографічними показниками, одержані нами, схематично можна припустити шляхи реалізації порушення дренажної функції бронхів через напруження функції дихальних м'язів у хворих на ХБ (рис. 3.5).

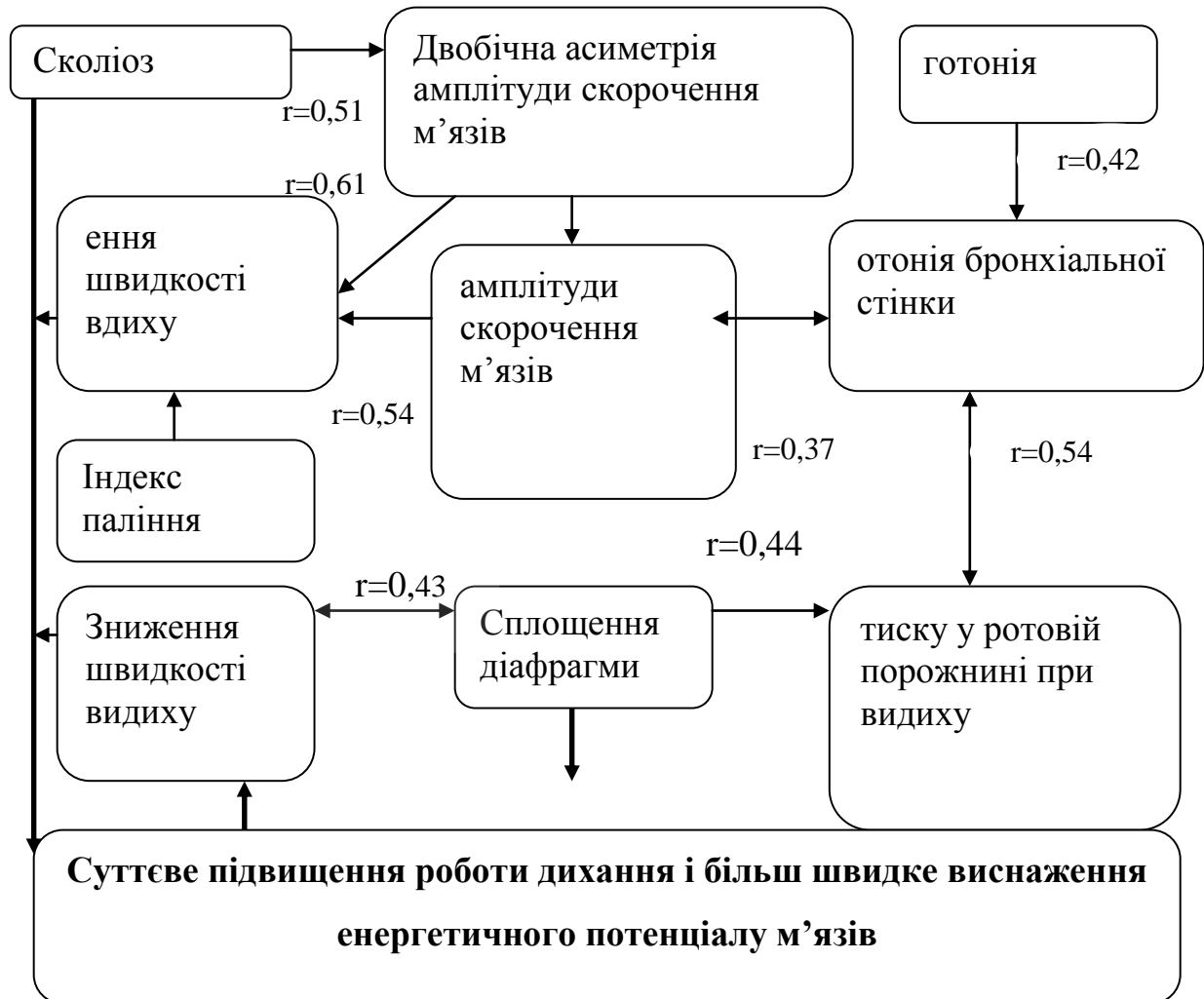


Рис. 3.5. Кореляційні зв'язки між факторами реалізації порушення дренажної функції бронхів у дітей та підлітків, хворих на ХБ

Виснаження енергетичного потенціалу м'язів виникає через суттєве підвищення роботи дихання. Зниження скоротливої спроможності м'язів може впливати ($r=0,54$) на швидкість вдиху, а сплюснення діафрагми – на швидкість видиху ($r=0,43$) та тиск у ротовій порожнині ($r=0,44$). Значну роль в виснаженні дренажних можливостей має гіпотонія бронхіальних м'язів, що теж може призводити до змін в швидкісних показниках.

Отже, аналіз результатів проведеного дослідження з використанням електронейроміографії підтверджує наявність дисфункції дихальних м'язів у підлітків з ХБ та РБ у вигляді зниження їх скоротливої спроможності та

сповільнення нервової провідності, що треба враховувати при плануванні індивідуальних програм щодо профілактики виснаження роботи м'язів. Ознаками порушення механіки дихання і зниження його ефективності можуть бути такі критерії, як сплюснення куполу діафрагми за даними рентгенографії, зниження (особливо асиметричне) скоротливої спроможності дихальних м'язів за даними електронейроміографії, гіпотонія бронхів. Сколіоз, нейроциркуляторна дистонія, тютюнопаління є факторами, що обтяжують прогноз щодо хронізації бронхолегеневих захворювань та потребують своєчасної корекції в ранньому підлітковому віці. Включення методики тренування інспіраторної мускулатури в комплекс профілактичних заходів є доцільним у цих хворих.

3.2. Результати респіросонографічного дослідження дітей з рецидивними та хронічними бронхітами

Наявність постійних хрипів над легеньми є одним з критеріїв діагностики ХБ. Але спроба проаналізувати аускультативні дані, що фіксувались педіатрами в історіях розвитку дітей з обстеженої групи (форма 112-о), показала наявність розбіжних та неоднозначних даних щодо хрипів над легеньми взагалі, їх характеру, локалізації, тривалості протягом року. На наш погляд, це є одним з негативних факторів, що впливає на рівень якості діагностики та диспансерного спостереження хворих на ХБ. Ймовірно, що це пов'язано як з людським фактором, так і обмеженою можливістю аускультативної діагностики дітей за допомогою стетоскопів. Використання сучасних респіроакустичних методів, на нашу думку, є прогресивним та високоінформативним в сучасній педіатрії.

Комп'ютерна система реєстрації звуків дихання дозволяє зберігати інформацію і багаторазово використовувати її для аналізу і систематизації отриманих даних в подальшому. При цьому багатоканальність та синхронність відкриває принципово нові якісні можливості їх обробки і аналізу. За допомогою цифрового аналізатора стає доступним більш широкий діапазон звуків легень в порівнянні зі стетоскопом.

На характер дихальних шумів впливає безліч анатомо-функціональних, в т.ч. антропометричних даних, вік, стать, а також стан паренхіми, швидкість руху повітря, наявності перепон на його шляху.

Різні механізми проведення дихальних звуків до грудної стінки (по повітряних каналах та по тканинах легень) заважають об'єктивній інтерпретації аускультативних феноменів. Спектральний аналіз дозволяє розділити спектральні складові, що притаманні повітряному та

структурному проведенню, та виявити нові високоефективні діагностичні ознаки.

В роботі вивчались особливості респіросонограм у дітей 1-18 років, всього проаналізовано 128 записів респіраторних звуків, в т.ч. у здорових дітей різного віку ($n=44$), хворих на РБ ($n=23$), хворих на ХБ ($n=31$) та дітей раннього віку з ознаками бронхообструктивного синдрому ($n=30$).

При обробці широкого діапазону звукових зразків у дітей, як з клінічними симптомами бронхіту, так і асимптомних, були виведені вікові нормальні акустичні «портрети» та виділені 3 типи патологічних спектрограмних відхилень (рис 4. 6): А - специфічні високоамплітудні зубці в діапазоні низьких частот, В - висхідна зміна серединних частот, С - тривалі низькоамплітудні комплекси в зоні високих частот. Порівняння аудіозаписів і спектрограм дозволило визначити, що:

- комплекси А відповідали ($p < 0,05$) акустичним ознакам грубо жорсткого дихання з наявністю середньопухирчастих вологих хрипів, тобто стадії ексудації в просвіт бронха;

- комплекси В вірогідно частіше ($p < 0,05$) спостерігалися у дітей із свистячими хрипами на тлі значного подовження видиху, тобто відповідали бронхоспазму або деформації бронхів;

- комплекси С – вірогідно частіше ($p < 0,05$) були у дітей без хрипів, але на тлі вираженої дихальної недостатності та/або з феноменом «тріску», тобто відповідали ураженню дрібних бронхів або інтерстицію.

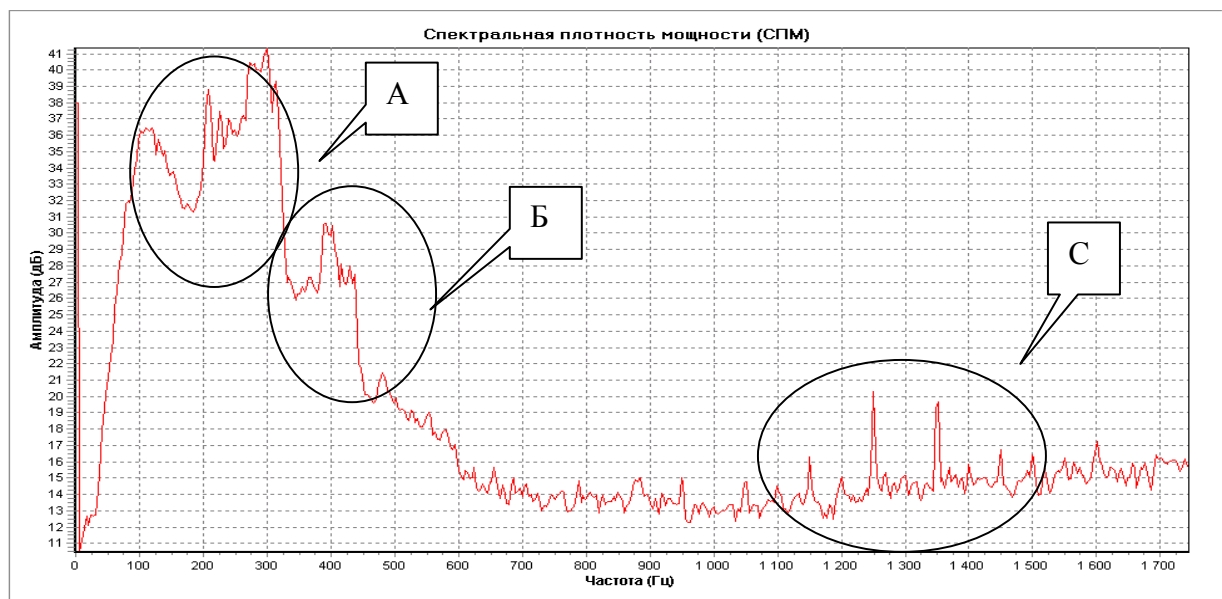


Рис. 3.6. «Деформована» спектрограма у хворій на ХБ дитини К., 15 років

При порівнянні респіросонографічних та спірометричних показників встановлено, що у більшій половини (17 осіб, $54,8 \pm 8,9\%$) обстежених дітей, хворих на ХБ, відмічався перерозподіл спектральних показників до більш високих частот вже при зниженні FEV1 від 8 до 10 % від базового рівня, у 7 хворих ($22,6 \pm 7,5\%$) – при зниженні FEV1 від 11 до 15 %, у всіх інших – при зниженні FEV1 > 16 %. Отже, наявність деформації респіросонограм з'являється вже при незначному (<10%) зниженні FEV1 за даними СПГ. Таким чином, цифрова респіросонографія переводить акустичну інформацію на графічне зображення, яке дозволяє візуальну ідентифікацію змін спектру звуків легень навіть низької інтенсивності. Нижче приведено приклади респіросонограм та спектрограм дитини віком 16 років, хворої на ХБ (рис.3.7- 3.8).

На респіросонограмах, що зняті з правої та лівої легень (рис. 3.7) наявно графічно відображена нормальна акустична картина над лівою легенею та наявність патологічних горизонтальних деформацій над правою, як під час вдиху, так і під час видиху.

Аускультативно через стетоскоп та за даними аудіографії у цієї хворої на момент дослідження визначалось послаблення дихання ліворуч та наявність жорсткого дихання праворуч.

Також праворуч відмічались хрипи, переважно вологі, середньопухирчасті. На спектрограмах цієї ж дитини наочно видно, що максимальна амплітуда акустичних коливань ліворуч не перевищує 40 дБ, а праворуч вона дорівнюється 58 дБ, тобто різниця складає 18 дБ (рис.3.8).

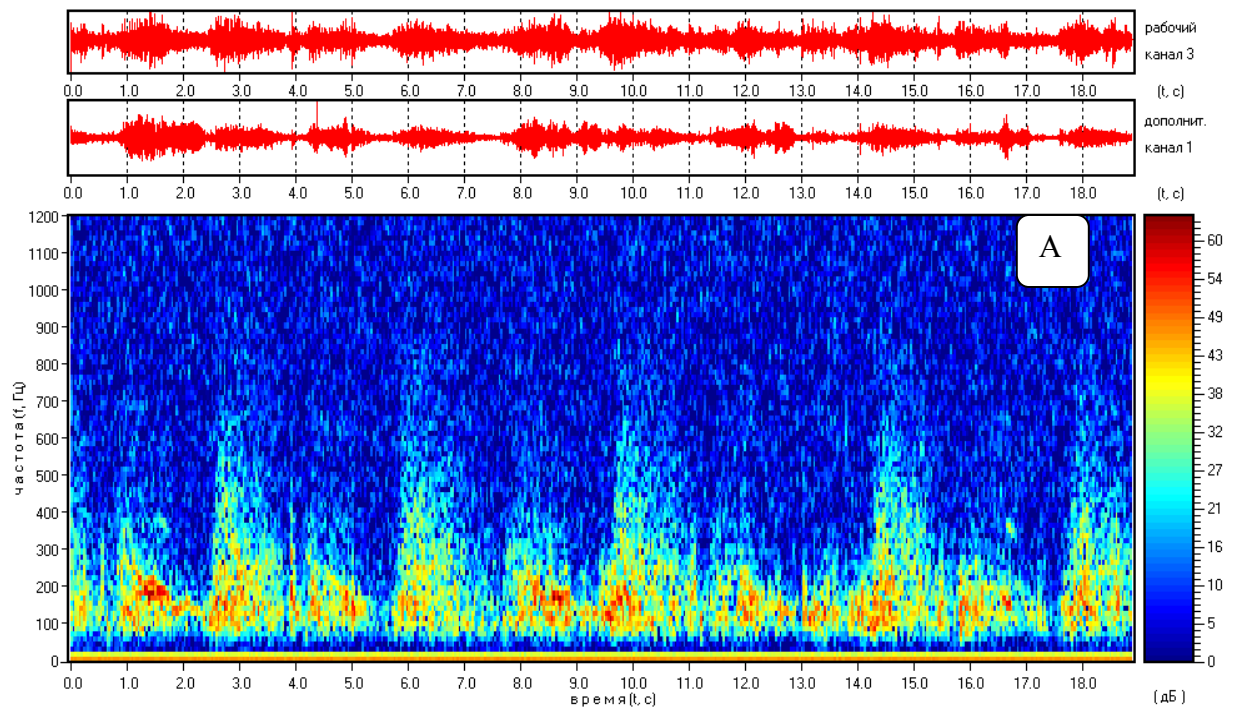
Асиметрія за звучністю супроводжується наявністю різних патологічних комплексів. Так, ліворуч присутні комплекси в діапазонах низьких, середніх та високих частот (А, В та С), праворуч – тільки в діапазоні високих частот (С).

Як пояснювалось раніше, комплекси С свідчать про існування патологічних процесів на рівні дрібних бронхів, або інтерстицію. Жорстке дихання, комплекси А та В маскують комплекси С, тому через стетоскоп ми не можемо прослуховувати ніяких патологічних звуків з дрібних відділів дихальних шляхів.

При збільшенні звучності на аудіограмі в 5 разів було зафіксовано дрібнопухирчасті хрипи з обох сторін. Цей факт може пояснювати те, що у дітей, особливо в ранньому віці, аускультативна картина, що

визначається за допомогою стетоскопа, не є вірогідним відображенням всіх патологічних акустичних ознак дихальних шляхів.

Після проведення інгаляції з вентоліном у цієї пацієнтки, деформації А та В зникли, але залишились деформації С, що свідчить про незворотність порушень на рівні дрібних бронхів.



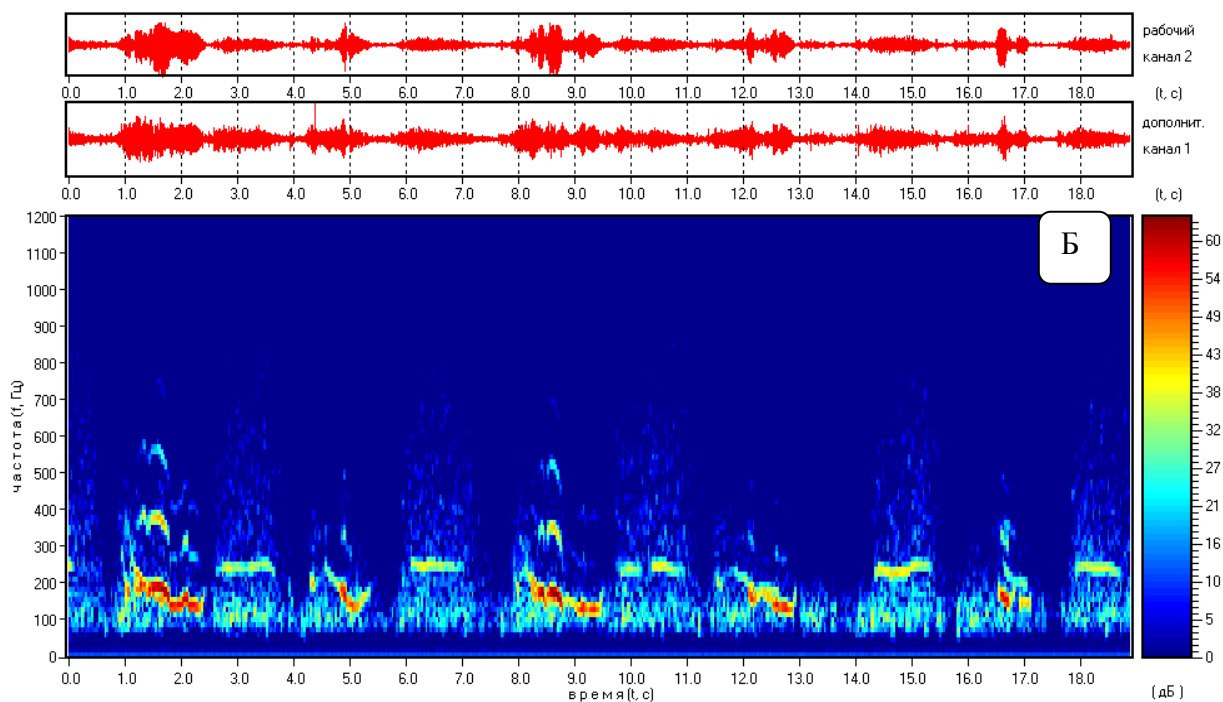
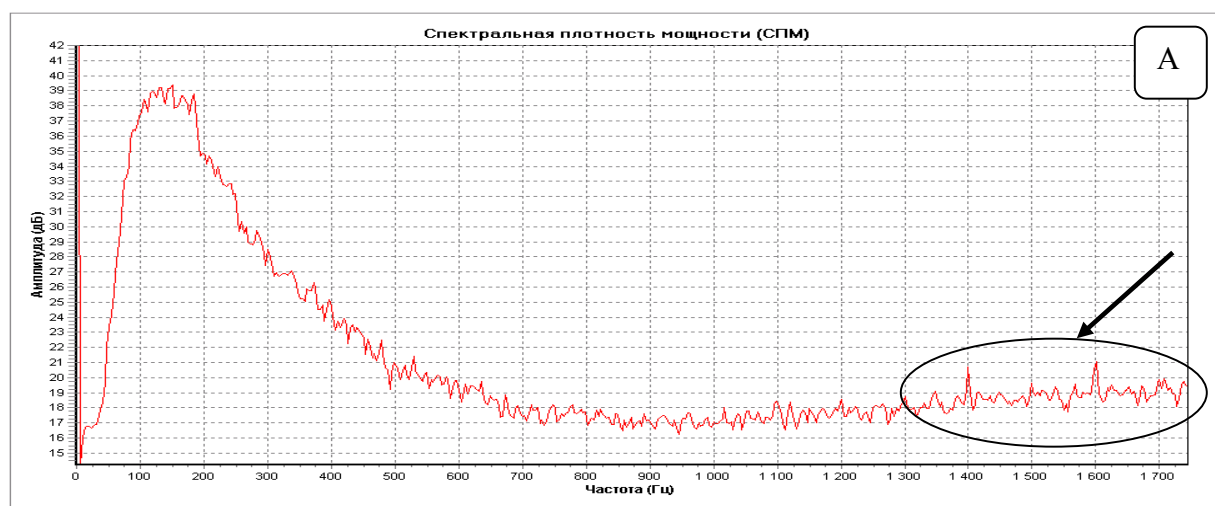


Рис.3.7. Респіросонограми (А-ліва, Б-права) дитини М., 16 років, хворої на хронічний бронхіт



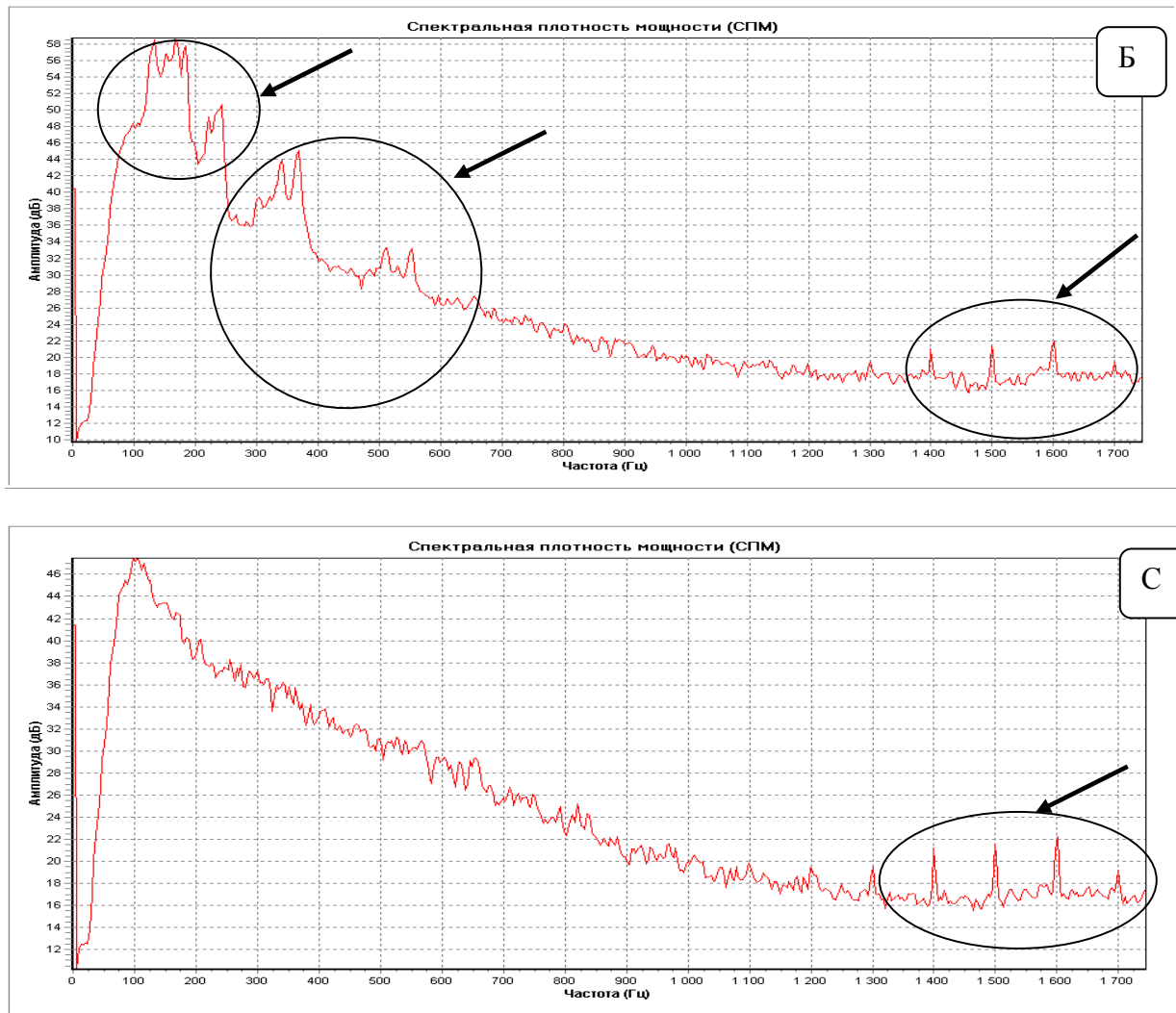


Рис.3.8. Спектрограми тієї ж дитини: А – праворуч, Б – ліворуч до проби з бронхолітиком, С- ліворуч після проби з бронхолітиком

Нами проведено порівняння підгруп дітей з хрипами та без них. Порівняння спектральних характеристик в групі дітей зі зниженням $FEV1 > 20\%$ показало пряму залежність ($r=0,63$, $p < 0,05$) між інтенсивністю дихальних шумів (в дБ) та важкістю прохідності бронхів (по $FEV1$) тільки в підгрупі дітей без наявності хрипів. В підгрупі дітей, які мали хрипи аускультативно, даної закономірності не було. Це свідчить про вплив звукових феноменів сухих хрипів на зміщення спектральної кривої в бік високих частот. Це співпадає з висновками Н. Pasterkamp та співав. [230] про те, що інтенсивність звуку дихання менш інформативна, ніж зміни серединних частот, як індикатора перепони повітряного потоку. Таким чином, не завжди інтенсивність жорсткого дихання, що прослуховується через стетоскоп, відповідає і

тяжкості бронхіальної обструкції. Комп'ютерний аналіз звуків легень дозволив об'єктивізувати продовження та інтенсивність хрипів, на відміну від суб'єктивного прослуховування, а також визначити точне співвідношення між часом видиху та повним циклом дихання (коефіцієнт T_w/T_{tot}). При розподілі обстежених дітей, за наявності зниження FEV1 та її зворотності після проби з бронхолітиком, нами було визначено 3 групи: 1 група (17 осіб) – діти зі зниженим FEV1 ($<80\%$ від норми) та позитивним тестом (по FEV1 приріст $>12\%$), 2 група (24 особи) – діти зі зниженим FEV1 та негативним тестом (по FEV1 приріст $<12\%$), 3 група (13 осіб) – діти з нормальним рівнем FEV1 та негативним тестом. Статистичний аналіз, результати якого відображено на рис. 3.10, показав, що середні показники коефіцієнту T_w/T_{tot} в групах 1 та 2 вірогідно не різнились ($0,71 \pm 0,08$, проти $0,72 \pm 0,13$, $p > 0,10$) і були підвищеними в порівнянні з показниками 3 групи ($p > 0,05$).

Після інгаляцій вентоліну середні показники вірогідно зменшились в групі 1 ($0,71 \pm 0,08$ проти $0,42 \pm 0,09$, $p < 0,02$). В підгрупі 2 спостерігалась тенденція до зниження коефіцієнту, але вона не була вірогідною ($0,72 \pm 0,13$ проти $0,61 \pm 0,29$, $p > 0,10$). В підгрупі 3 середні значення коефіцієнту до та після проби практично не різнились ($0,45 \pm 0,11$ проти $0,43 \pm 0,09$, $p > 0,10$). Крім того, при проведенні кореляційного аналізу (рис. 3.11) значення коефіцієнту T_w/T_{tot} було вірогідно сильно пов'язано з FEV1 ($r = -0,81$, $p < 0,001$).

Це, на наш погляд, дозволяє використовувати значення коефіцієнту для прогнозування бронхообструкції і визначення її зворотності і у дітей раннього віку, коли спірометрія є неможливою.

При обстеженні дітей віком від 1 до 5 років ($n=30$) з клінічними ознаками бронхообструктивного синдрому були використані загальноклінічні і функціональні методи.

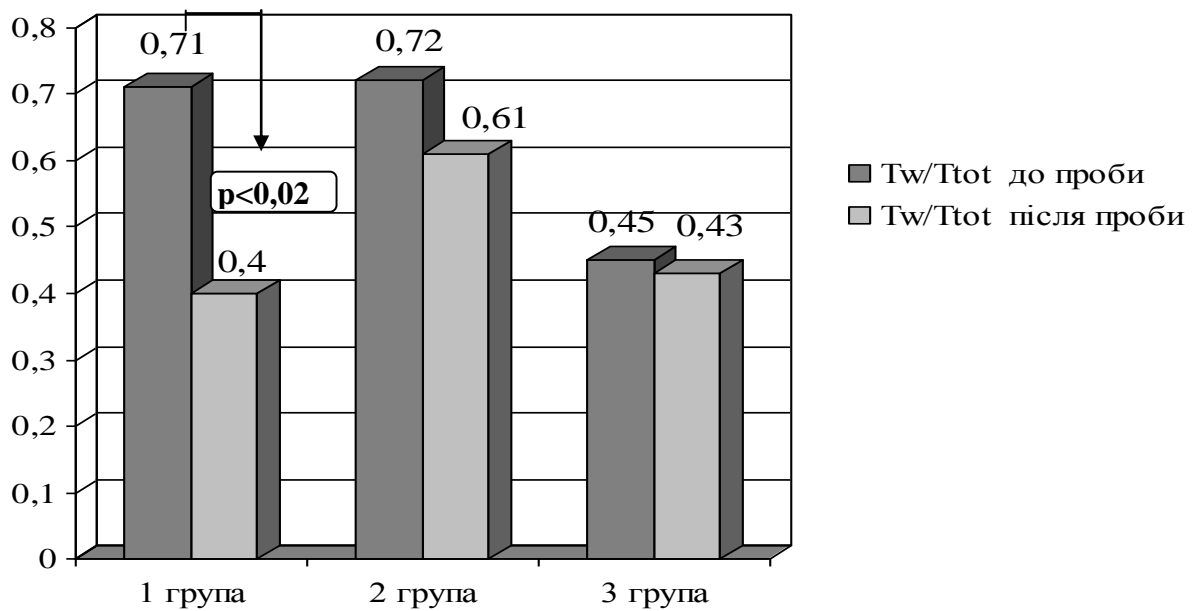


Рис. 3.10. Розподіл обстежених дітей за показниками коефіцієнту Tw/Ttot до та після проби з бронхолітиком

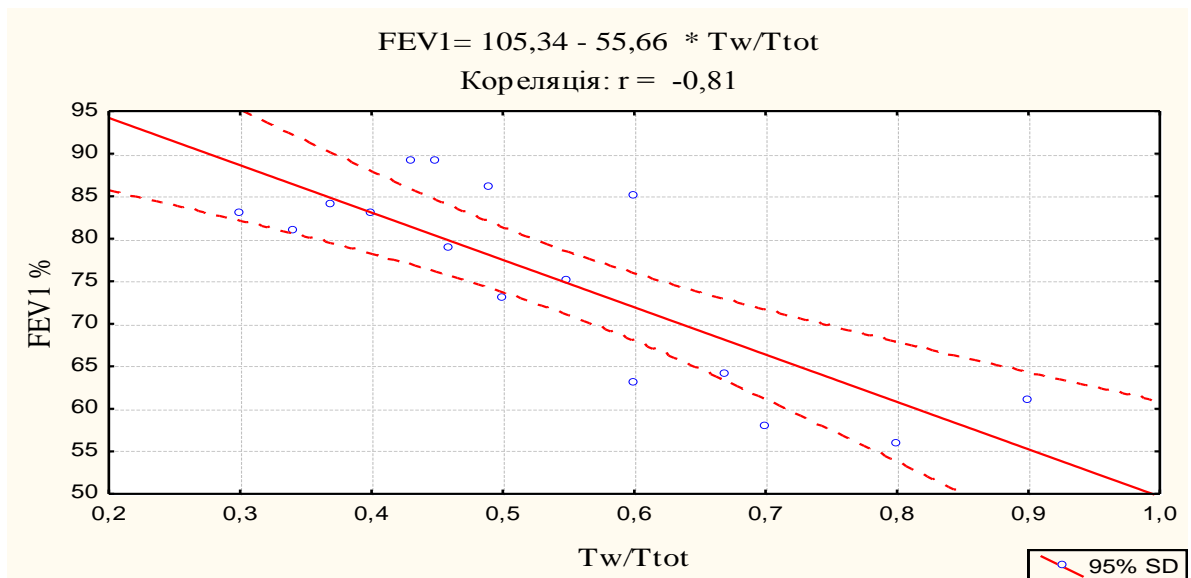


Рис. 3.11. Взаємозв'язок між рівнем FEV1(%) за даними спірометрії та коефіцієнтом Tw/Ttot (ум.од.) за даними респіросонограми

Виразність клінічних симптомів оцінювали по 4-бальній шкалі з урахуванням задишки, кашлю, дистанційних хрипів, фізикальних змін у легенях (максимально 8 балів). Клінічна оцінка проводилася до початку

лікування та через 30 хвилин після інгаляції вентоліну. Статистичний аналіз показав, що середнє значення коефіцієнта T_w/T_{tot} в даній групі до проби склало $0,69 \pm 0,02$, а через 30 хвилин після інгаляції вентоліну вірогідно знижувалося до $0,59 \pm 0,01$ ($p < 0,001$).

На приведених нижче рисунках наявно відображено зміни спектрограми дитини 3 років з клінічними ознаками бронхообструкції до та після проби з бронхолітиком (рис. 3.12).

Серед обстеженої групи 19 дітей ($63,3 \pm 8,8\%$) мали зміну коефіцієнту T_w/T_{tot} більш ніж на 12% від попереднього (середні значення в групі $0,738 \pm 0,02$ до проби, $0,592 \pm 0,011$ після проби, $p < 0,001$).

Кореляційний зв'язок між жорстким диханням аускультативно і коефіцієнтом T_w/T_{tot} до проби був відсутній, після проби визначалась слабка зворотна кореляція ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Зв'язок між наявністю комплексів В і значенням коефіцієнта був помірним ($r = 0,67$, $p < 0,001$). Це ще раз стверджує, що інтенсивність звуків дихання менш інформативне, чим висхідна зміна серединної частоти звукових коливань за даними спектрограми.

У групі обстежених було 11 дітей із встановленим раніше діагнозом хронічної бронхолегеневої дисплазії (БЛД). Основними особливостями респіросонограм дітей з БЛД (рис.3.13) було зміщення спектральної активності звукових коливань в зону високих частот (наявність значних стійких комплексів С) та деформації спектральної кривої в зоні середніх частот (комплекси В). Це відрізнялось від визначених раніше особливостей спектрограм у дітей з бронхообструктивним синдромом без БЛД (див. рис. 4.12), коли реєструвались комплекси в зоні низьких (А) та середніх частот (В). Після проби з вентоліном визначено зникнення зубців В, стійкі комплекси С (рис. 3.14), що свідчить про часткову оборотність бронхообструкції (зникнення її на рівні середніх бронхів і необоротні зміни на рівні дрібних).

Наші дані відповідають результатам досліджень О.Б. Павлінової та співав. (2010), які за показниками бронхофонографії, визначили збільшення активності роботи дихання в діапазонах високих частот у недоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом. Порушення в зоні високих частот, що характеризують рестриктивні зміни ФЗД, дослідники пов'язують зі збільшенням роботи дихання в області бронхіол та альвеол, що можна пояснити наявністю ателектазів в легенях обстежених дітей [225, 260].

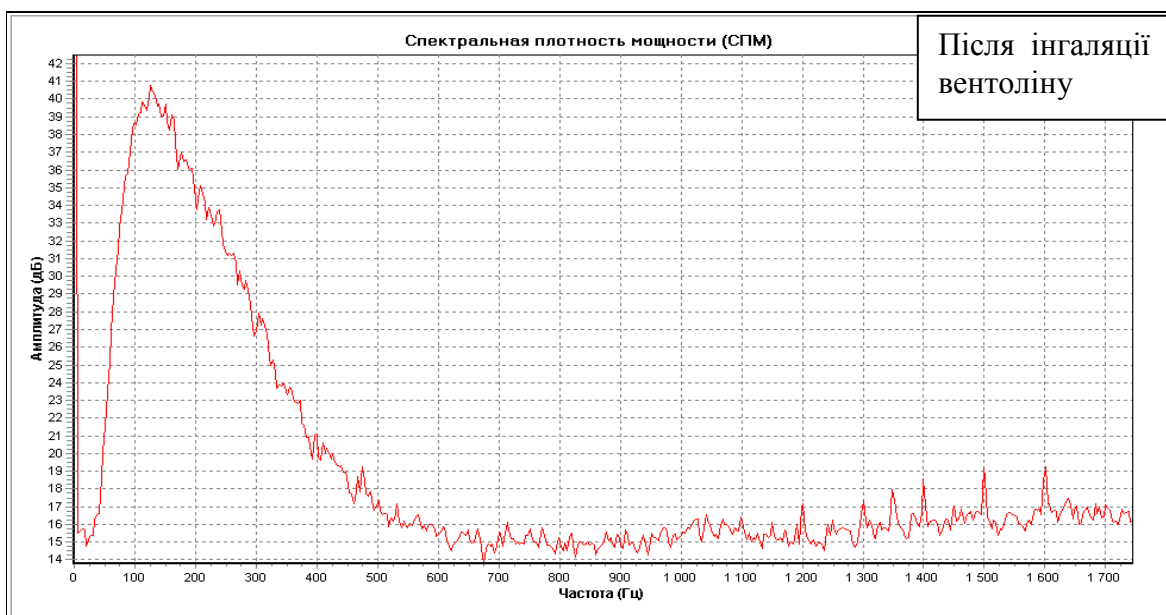
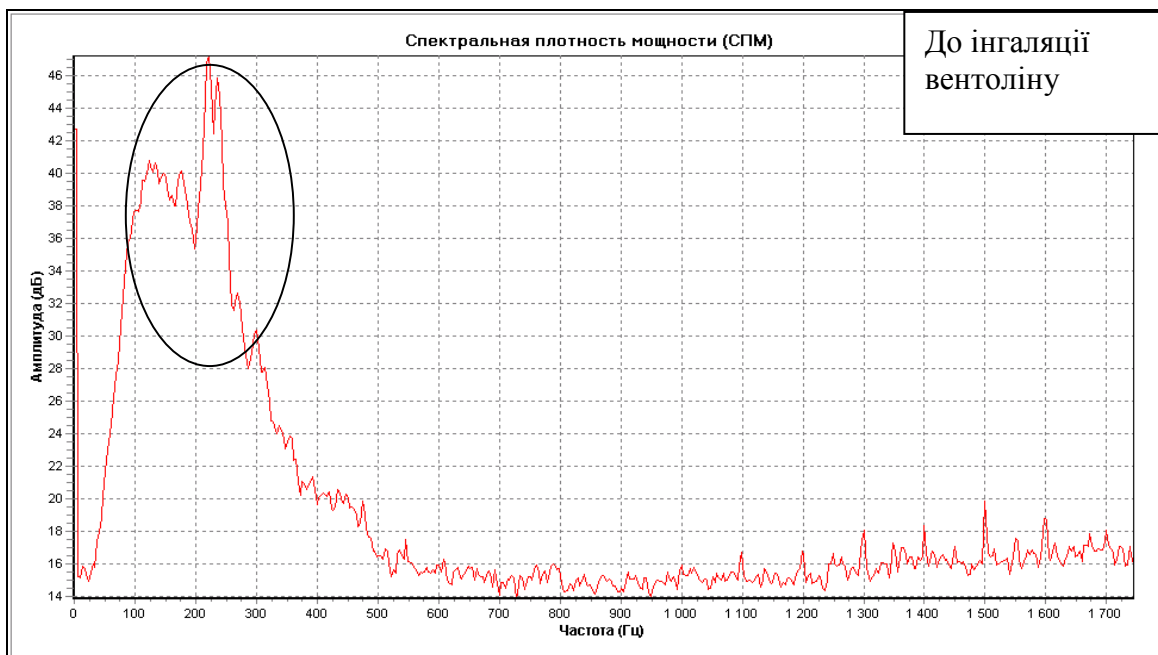


Рис.3.12. Спектрограма дитини Л. 3 років з клінічними ознаками бронхообструктивного синдрому до проби та після з вентоліном (тест позитивний)

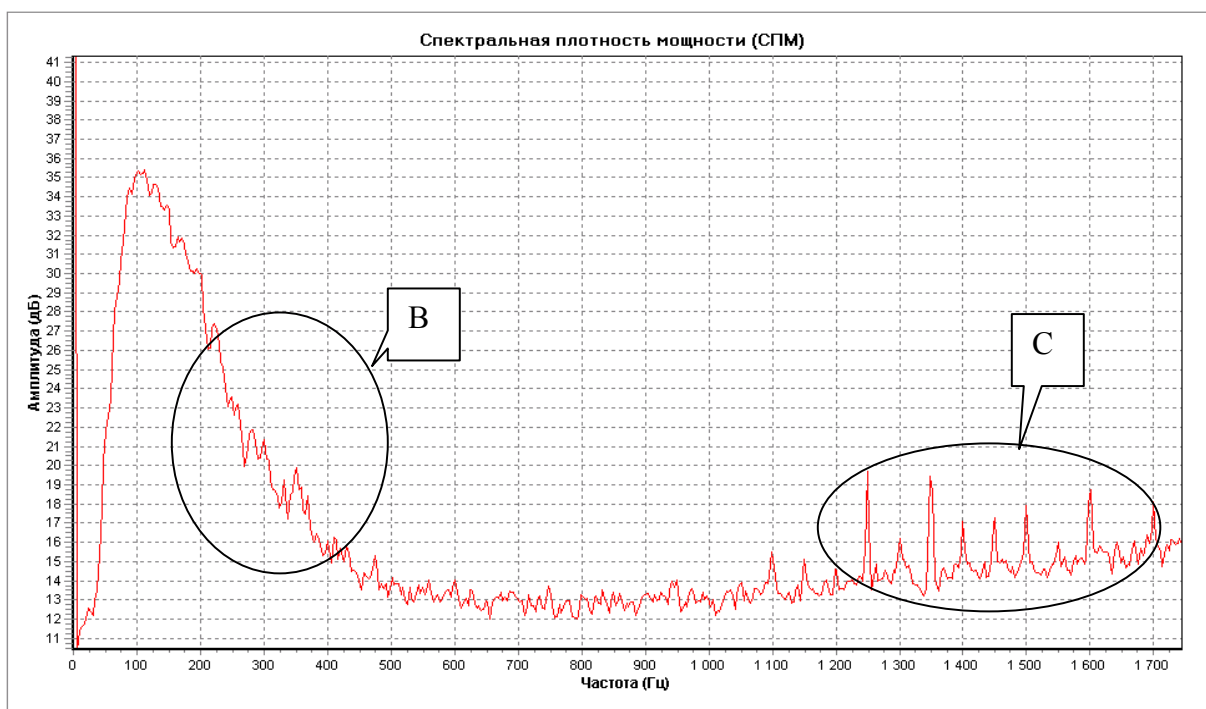


Рис. 3.13. Спектрограма у дитини В. 3-х років з хронічною БЛД в періоді загострення до проби з бронхолітиком

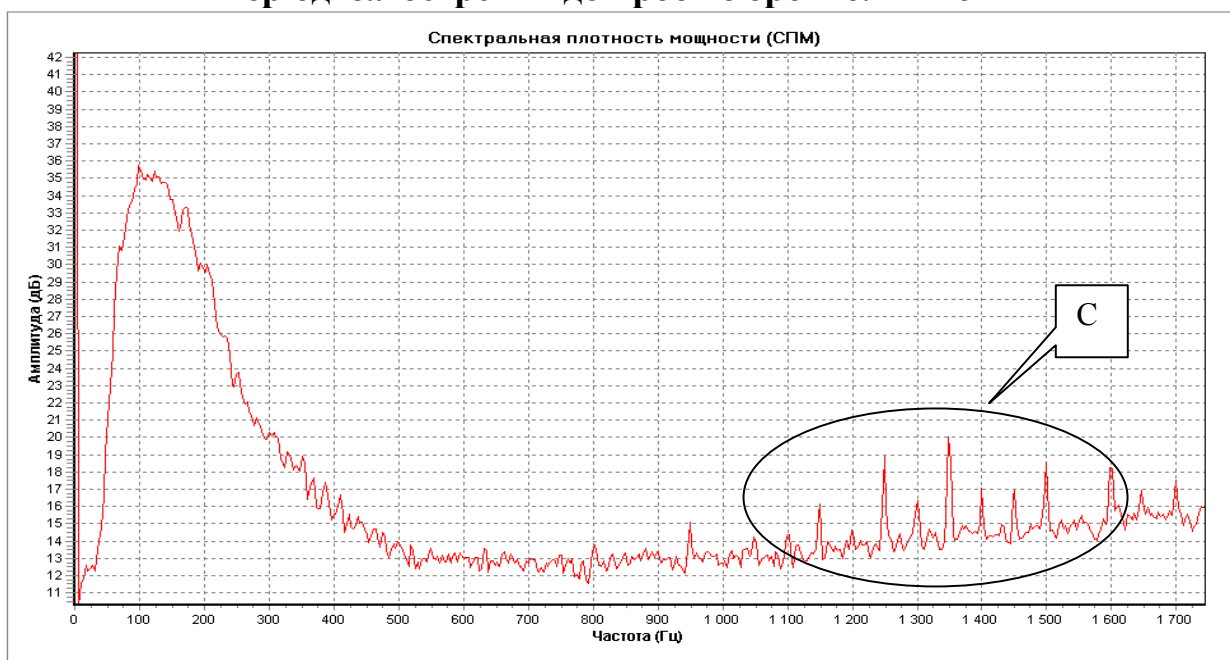


Рис. 3.14. Спектрограма дитини В. 3-х років з хронічною БЛД в періоді загострення після проби з вентоліном

Ми визначили, що у двох дітей, хворих на БЛД, тест з вентоліном був негативним, що збіглося із клініко-анамнестичними даними про відсутність терапевтичного ефекту від застосованого раніше вентоліну. Можна припустити, що негативний тест у даних дітей свідчить про наявність специфічної рецепторної активності бронхів, що вимагає корекції терапії з проведенням тесту з іншими препаратами (наприклад, беродуалом), або про повну незворотність порушення прохідності бронхів в результаті морфологічних змін, що вимагає проведення і детального аналізу даних інших інструментальних досліджень (зокрема рентгенологічних і бронхологічних).

Таким чином, респіросонографія дає можливість зафіксувати часову криву акустичного шуму, що виникає при диханні дітей (без вікових обмежень !), а також об'єктивно оцінювати характеристики дихальних шумів, які не виявляються при аускультації стетоскопом.

3.2. Залежність реактивності бронхів у дітей та підлітків з РБ від рівня статевих гормонів

Гіперчутливість бронхів, як обговорювалось в розділі 1, є незалежним прогностичним фактором виникнення та швидкого зниження функції зовнішнього дихання у дорослих, хворих на ХОЗЛ [89-92]. Гіперреактивність бронхів (ГРБ) у дітей може бути первинною або вторинною (індукованою) (С. М. Гавалов, 1999). ГРБ - одна з причин розвитку бронхообструктивних синдромів та бронхіальної астми у дітей. Відомі різні причини формування вторинної ГРБ – хронічне запалення atopічного генезу, вірусні або бактеріальні збудники, ураження бронхолегеневої системи ксенобіотиками. ГРБ може бути і первинним біологічним дефектом, виступати в ролі генетично обумовленого феномену [97, 98, 100].

Результати досліджень В. І. Чергінця, Н. С. Башкірової (2005) показали, що у дітей-курців спостерігається тенденція до порушень у функціональному стані холінергічних рецепторів бронхів, через які забезпечується основна регуляція стану бронхіальної прохідності. Визначено, що порушення функціонального стану холінорецепторів викликаються як активним, так і пасивним тютюнопалінням [163]. Дослідження також показали, що у дітей, які зазнають впливу тютюнового диму, активно чи пасивно, зміни у функціональному стані чутливих рецепторів бронхів (осморецепторів слизової оболонки, холінорецепторів) не залежать від різних рівнів кортизолу, тиреотропного гормону, тироксину, трийодтироніну в сироватці крові. Доведено, що жінки більш

чутливі до тютюнового диму, ніж чоловіки, через різницю в анатомо-фізіологічних особливостях, метаболізмі токсинів, а також активності статевих гормонів. Зокрема, естрадіол має вплив на концентрацію в крові ацетилхоліну, продукцію слизу бронхіального секрету, щільність β_1 - і β_2 -рецепторів в дихальних шляхах [90]. У жінок фертильного віку, які хворіють на бронхіальну астму, в другу фазу менструального циклу відмічається (за даними Р. М. Абуваєвої та співавт., 2004) зниження показників бронхіальної прохідності, що корелює з гіпопрогестеронемією та гіперестрогенемією.

Вивчення стану реактивності бронхів в безпосередньому зв'язку з рівнем статевих гормонів має значний теоретичний та практичний інтерес. На наш погляд, недостатньо вивченим на сьогодні залишається питання розповсюдженості ГРБ серед дітей з РБ та ХБ, наявність (або відсутність) взаємозв'язку між ГРБ та рівнем статевих гормонів у цих дітей. Відповідь на ці питання дозволила б більш раціонально підходити до виділення груп ризику по формуванню ХОЗЛ в дитячому віці та проводити профілактичні заходи щодо його розвитку.

В роботі було досліджено рівень реактивності бронхів та концентрацію статевих гормонів в сироватці крові у 51 дитини (39 хлопців та 12 дівчат) віком від 6 до 15 років, які хворіють на РБ. До гормонів, що досліджувались, увійшли: прогестерон, естрогени, тестостерон, пролактин, фолікулстимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ).

Визначення порогової чутливості до ацетилхоліну проводилось за методикою, що представлена в розділі 2. При статистичній обробці отриманих даних у обстежених дітей встановлено (табл. 3.5), що їх середній вік був $10,05 \pm 0,35$ років та не різнився між підгрупами серед хлопців та дівчат ($10,09 \pm 0,39$ років та $9,92 \pm 0,83$ років відповідно, $p > 0,05$).

Аналіз середніх значень та порівняння порогу чутливості бронхів до АЦХ проводилось з використанням непараметричних показників, враховуючи відхилення розподілу даних від нормального закону. Середні значення (Me (25%-75%)) порогу чутливості, як в підгрупі хлопців, так і в підгрупі дівчат, склали 0,01 (0,0033-0,010)%.

Вірогідної різниці між рівнями порогу чутливості за статтю по критерію U (Манна-Уїтні) не виявлено ($p > 0,05$). Але рівень різниці дисперсій по критерію F (Фішера) між підгрупами за цим показником був вірогідним ($p = 0,001$), що обумовлено значними коливаннями показників у хлопців – коефіцієнт варіації становив $C = 140,8\%$ проти $C = 83,9\%$ у дівчат.

Визначено вірогідну різницю за середнім значенням естрогенів в сироватці крові дівчат та хлопців – відповідно (Me (25%-75%)) - 50,85

(25,40-124,50) пг/мл проти 29,20 (13,00-38,90), пг/мл, $p < 0,05$), що є фізіологічним явищем.

За рівнем інших гормонів між даними підгрупами вірогідних відмінностей не встановлено ($p > 0,05$).

При порівнянні підгруп, виділених за віковою ознакою (табл. 4.8), а саме - ≤ 10 років та > 10 років, визначено вірогідну відмінність дисперсій показників порогу чутливості за критерієм F ($p < 0,001$): у старших дітей відмічались більш суттєві коливання показника – коефіцієнт варіації становив $C = 150,8\%$ проти $C = 94,8\%$ у дітей віком до 10 років. Різниця середніх значень порогу чутливості між підгрупами за критерієм U була невірогідною ($p > 0,05$).

Таблиця 3.5

Середні значення порогової чутливості бронхів та рівнів статевих гормонів в сироватці крові дітей, хворих на РБ

Показники		Підгрупа хлопці (n=39)	Підгрупа дівчата (n=12)	Вся група (n=51)
1		2	3	4
Вік, роки				
	M \pm m	10,09 \pm 0,39	9,92 \pm 0,83	10,05 \pm 0,35
	Min- Max	6,00-15,00	6,00-14,00	6,00-15,00
	Me	9,00	10,00	10,00
	25%-75%	8,00-12,00	7,00-12,50	8,00-12,00
Поріг чутливості (% АЦХ)				
	M \pm m	0,014 \pm 0,003	0,009 \pm 0,002	0,013 \pm 0,0025
	Min- Max	0,0-0,0900	0,0033-0,0300	0,0-0,0900
	Me	0,01	0,01	0,01
	25%-75%	0,0033-0,010	0,0033-0,010	0,0033-0,010
ЛГ (мЕд/л)				
	M \pm m	5,79 \pm 0,84	4,84 \pm 1,36	5,56 \pm 0,71
	Min- Max	0,30-20,60	0,50-14,80	0,30-20,60
	Me	4,50	3,90	4,50
	25%-75%	0,60-8,80	0,50-8,10	0,50-8,80
ФСГ (мЕд/л)				
	M \pm m	7,93 \pm 0,96	11,41 \pm 1,91**	8,75 \pm 0,88
	Min- Max	0,40-21,30	1,20-20,20	0,40-21,30
	Me	7,20	10,30	7,20
	25%-75%	3,10-11,30	5,95-18,10	4,00-12,80

Продовження табл. 3.5

1		2	3	4
Пролактин (нГ/мл)	M± m	23,22±1,38	25,28±2,63	23,70±1,22
	Min- Max	9,00-50,00	10,90-46,70	9,00-50,00
	Me	21,80	26,20	21,90
	25%-75%	16,90-30,40	18,60-29,75	17,30-30,20
Тестостерон (нГ/мл)	M± m	0,79±0,25	0,11±0,03	0,62±0,19
	Min -Max	0,05-6,30	0,05-0,40	0,05-6,30
	Me	0,05	0,05	0,05
	25%-75%	0,05-0,40	0,05-0,15	0,05-0,20
Естрогени (пГ/мл)	M ±m	27,94±2,61	79,56±21,30	40,08±6,08
	Min -Max	0,00-83,20	10,00-220,10	0,00-220,10
	Me	29,20	50,85 *	30,20
	25%-75%	13,00-38,90	25,40-124,50	14,70-41,00
Прогестерон (нГ/мл)	M ±m	0,30±0,06	1,08±0,58	0,48±0,15
	Min- Max	0,10-1,50	0,10-5,90	0,10-5,90
	Me	0,10	0,10	0,10
	25%-75%	0,10-0,30	0,10-0,70	0,10-0,30

Примітка. * – $p < 0,05$ за критерієм U Манна-Уїтні; ** – $p < 0,10$ за критерієм Стюдента

З метою уточнення статевих та вікових особливостей реактивності бронхів та рівня статевих гормонів група обстежених дітей розподілялась нами на 4 підгрупи : 1- підгрупа хлопців віком ≤ 10 років ($n=22$), 2- підгрупа хлопців віком >10 років ($n=17$), 3 - підгрупа дівчат віком ≤ 10 років ($n=7$), 4- підгрупа дівчат >10 років ($n=5$) (табл. 3.6).

Аналізуючи особливості бронхіальної чутливості у виділених підгрупах, слід відмітити збереження зазначених вище тенденцій щодо порівнянності середніх рівнів порогу чутливості бронхів у всіх віко-статевих підгрупах (про це свідчать однакові значення Me і межі 25%-75%; $p > 0,05$) і значні коливання показників, особливо в старшій віковій групі

хлопців (C= 144,9% проти C= 96,9%; $p < 0,001$) і молодшій групі у дівчат (94,5% проти C= 50,1%; $p < 0,05$).

Таблиця 3.6

Середні значення порогу чутливості бронхів до АЦХ у обстежених дітей в залежності від віку

Показники		Підгрупа дітей віком ≤ 10 років	Підгрупа дітей віком > 10 років	Вся група обстежених дітей
Поріг чутливості (%АЦХ)	N	29	22	51
	$M \pm m$	0,0103 \pm 0,0018	0,0166 \pm 0,0053	0,0130 \pm 0,0025
	Min- Max	0,0001-0,0300	0,0000-0,0900	0,0000-0,0900
	Me	0,01	0,01	0,01
	25%-75%	0,0100-0,0033	0,0100-0,0033	0,0100-0,0033
	C, %	94,8%	150,8%	138,5%

Таблиця 3.7

Середні значення порогу чутливості бронхів до АЦХ та статевих гормонів в залежності від статі та віку

Показники		Підгрупа хлопців віком ≤ 10 років	Підгрупа хлопців віком > 10 років	Підгрупа дівчат віком ≤ 10 років	Підгрупа дівчат > 10 років
1		2	3	4	5
Вік	N	22	17	7	5
	$M \pm m$	8,27 \pm 0,24	12,44 \pm 0,34	8,00 \pm 0,76	12,60 \pm 0,51
	Min Max	6,00-10,00	11,00-15,00	6,00-10,00	11,00-14,00
	Me	8,75	13,00	8,00	13,00
	25%- 75%	7,00-9,00	11,00-13,00	6,00-10,00	12,00-13,00

Продовження табл.3.7

1		2	3	4	5
Поріг чутливості (%АЦХ)	M ±m	0,0105± 0,0022	0,0193± 0,0068	0,0100± 0,0036	0,0073± 0,0016
	Min	0,0001-	0,0000-	0,0033-	0,0033-
	Max	0,0300	0,0900	0,0300	0,0100
	Me	0,0100	0,0100	0,0100	0,0100
	25%- 75%	0,0033- 0,0100	0,0033- 0,0100	0,0033- 0,0100	0,0033- 0,0100
	C, %	96,9%	144,9%	94,5%	50,1%

Для визначення розповсюдженості ГРБ серед дітей, що хворіють на РБ, обстежені діти були розподілені на підгрупи за рівнем реактивності бронхів (табл. 3.8).

До групи з низькою чутливістю до АЦХ (порогова концентрація >0,01) увійшло 9 дітей (17,6%), до групи з помірною чутливістю (порогова концентрація від 0,003 до 0,01) увійшло 35 дітей (68,6%), до групи з гіперчутливістю (порогова концентрація <0,003) увійшло 7 дітей (13,7%). При порівнянні середніх значень концентрації гормонів в сироватці крові між виділеними підгрупами (за критерієм U) визначена вірогідна різниця ($p < 0,05$) за рівнем естрогенів між 1 та 2 групою.

В підгрупі з помірною реактивністю бронхів до АЦХ відмічається більш високий рівень цього гормону в крові дітей в порівнянні з його рівнем у дітей з підгрупи з низькою реактивністю (34,10 (20,00-45,60) пг/мл проти 16,60 (12,20-27,70) пг/мл). Вірогідної різниці за цим показником, при порівнянні між собою підгруп 1 і 3 та 2 і 3, не виявлено ($p > 0,05$). При порівнянні підгруп за рівнем середніх значень всіх інших гормонів, що вивчались, вірогідної різниці також не виявлено ($p > 0,05$). Проведення кореляційного аналізу Спірмена (табл. 4.11) не виявило вірогідного зв'язку між рівнем чутливості бронхів та досліджуваними статевими гормонами ($p > 0,05$).

Таким чином, представлені в даному підрозділі результати дослідження показали, що серед дітей, які хворіють на РБ, 13,7% мають синдром гіперчутливості бронхів, що є одним з незалежних прогностичних

факторів швидкого зниження функції дихання у хворих на ХОЗЛ. Зміни у функціональному стані чутливих рецепторів бронхів (холінорецепторів) не залежать від різних рівнів статевих гормонів у сироватці крові.

Таблиця 3.8

Середні значення статевих гормонів в сироватці крові у обстежених дітей в залежності від рівню чутливості бронхів

Показники		Підгрупа з низькою чутливістю до АЦХ	Підгрупа з помірною чутливістю до АЦХ	Підгрупа з гіперчутливіст ю до АЦХ
Вік	N	9	35	7
	M ±m	10,22±0,64	10,04±0,45	9,86±1,06
	Min -Max	8,00-13,00	6,00-15,00	6,00-14,00
	Me	10,00	10,00	10,00
	25%-75%	9,00-11,00	8,00-13,00	7,00-12,00
Поріг чутливості (%АЦХ)	M	0,0433	0,0077	0,0007
	m	0,0088	0,0005	0,0002
	Min- Max	0,03 -0,09	0,0033-0,01	0,0-0,0011
	Me	0,03 ^{2,3}	0,01 ^{1,3}	0,0011 ^{1,2}
	25%-75%	0,03-0,03	0,0033-0,01	0,0001-0,0011
Естрогени (пг/мл)	M ±m	20,4 ±23,29	46,6±48,42	32,5±69,56
	Min Max	10,00-34,00	0,00-220,10	10,00-83,20
	Me	16,60 ²	34,10 ¹	31,60
	25%-75%	12,20-27,70	20,00-45,60	11,00-41,90

Примітка. ^{1,2,3} – $p < 0,05-0,001$ між підгрупами з низькою (1), помірною (2) і гіперчутливістю (3) до АЦХ за критерієм U Манна-Уїтні

Неспецифічна бронхіальна чутливість до ацетилхоліну мала тенденцію до збільшення у дівчат старше 10 років, що не залежало від рівнів основних статевих гормонів та, ймовірно, пов'язано з іншими, в т.ч. анатомічними та метаболічними, особливостями організму дівчат в порівнянні з хлопцями.

Результати проведеного кореляційного аналізу підтвердили те, що базальні рівні бронхіальної чутливості до ацетилхоліну суттєво не залежать від середніх показників секреції статевих гормонів у дітей, які хворі на РБ.

Ймовірно, що вплив статевих гормонів, зокрема у дівчат, проявляється пізніше, при дозріванні репродуктивних механізмів. Це питання потребує подальшого вивчення для уточнення умов та механізмів розвитку дисбалансу в чутливості бронхіальних рецепторів у жінок.

Таблиця 3.9

Значення коефіцієнту кореляції Спірмена між рівнем реактивності бронхів та середніми показниками статевих гормонів у сироватці крові дітей, хворих на РБ (n=51)

Показники	Коефіцієнт кореляції (r)	Значущість коефіцієнта кореляції (p)
ЛГ (мЕд/л)	0,20	0,156
ФСГ (мЕд/л)	-0,09	0,531
Пролактин (нг/мл)	-0,11	0,457
Тестостерон (нг/мл)	0,11	0,462
Естрогени (пг/мл)	-0,16	0,251
Прогестерон(нг/мл)	-0,01	0,932

Діти з синдромом гіперчутливості бронхів підлягають пильному спостереженню педіатрів щодо ризику розвитку ХОЗЛ при наявності дії інших патогенних чинників (зокрема тютюнопаління, дії аерополітантів, промислових забруднювачів).

Представлені в даному розділі результати показали, що у половини з хворих на ХБ спостерігались візуальні ознаки гіпобронхокінетичного синдрому, що є одним з факторів ризику порушення дренажної функції бронхів. Ендобронхіт в групі дослідження був переважно дифузним. За характером ендобронхіту, частіше зустрічався катарально-гнійний, рідше катаральний та гнійний. При оцінці стану поверхневого шару бронхів відмічено в 34,1% наявність помірних ознак атрофії слизової оболонки. У 46,3% зафіксовано наявність «блискучих» ділянок слизової оболонки, на тлі загальної матовості, що може бути візуальною ознакою дисплазії бронхіального епітелію. У хворих на РБ візуальні ознаки атрофії або дисплазії слизової оболонки бронхів не зафіксовано в жодному випадку.

За даними рентгенографії у хворих на ХБ, в порівнянні з хворими на РБ, вірогідно частіше ($p < 0,01-0,001$) зустрічались такі ознаки, як посилення судинного рисунку, розширення та ущільнення коренів.

Ми звертали особливу увагу на такий критерій, як сплюснення куполу діафрагми при відсутності емфізематозу. Відомо, що діафрагмальні м'язи – це основні представники інспіраторних м'язів. З позицій порушення

механіки дихання, по мірі сплюснення діафрагми радіус її кривизни збільшується і тиск, що генерується, знижується. Це, в свою чергу, приводить до зниження сили видиху. Сплюснення діафрагми спостерігалось майже у кожного п'ятого хворого на ХБ або РБ і вірогідно не різнилось по групах дослідження, що підтверджує її первинність і незалежність від ступеня запалення бронхів. Деформація судинного рисунку була притаманною хворим на ХБ і зустрічалась у всіх хворих з цієї групи без виключення.

Аналіз результатів проведеного дослідження з використанням електронеуроміографії підтверджує наявність дисфункції дихальних м'язів у підлітків з ХБ та РБ у вигляді зниження їх скоротливої спроможності та сповільнення нервової провідності, що треба враховувати при плануванні індивідуальних програм щодо профілактики виснаження роботи м'язів. Сколіоз, нейроциркуляторна дистонія, тютюнопаління є факторами, що обтяжують прогноз щодо хронізації бронхолегеневих захворювань та потребують своєчасної корекції в ранньому підлітковому віці. Включення методики тренування інспіраторної мускулатури в комплекс профілактичних заходів є доцільним у цих хворих.

Наше дослідження з використанням опитування підлітків, а також анонімного анкетування підтвердило можливість існування розбіжності в наявності скарг, що наголошують підлітки в присутності лікаря та відмічають анонімно. Саме спірометричні тести повинні бути основою для об'єктивної оцінки наявності або відсутності порушень з боку бронхів та легень в цьому віці.

Аналіз анкетних даних щодо паління підлітків показав, що середній вік першої спроби паління складає $11,0 \pm 1,0$ років, причому у хлопців він значно менший, ніж у дівчат ($p < 0,05$). Індекс паління у підлітків (пачко-роки) склав в середньому $4,9 \pm 1,3$ пачко-років. Вірогідної різниці за статтю не знайдено ($p > 0,10$). У 6,7% з групи обстеження він був досить високим і склав більше 6 пачко-років. Як відомо, у дорослих наявність індексу паління 10 пачко-років є вірогідним фактором ризику щодо формування ХОЗЛ.

Визначено і вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок між індексом паління та піковою інспіраторною швидкістю, що є характерним для ХОЗЛ у дорослих.

Наявність постійних хрипів над легеньми є одним з критеріїв діагностики ХБ. Але спроба проаналізувати аускультативні дані, що фіксувались педіатрами в історіях розвитку дітей з обстеженої групи (форма 112-о), показала наявність розбіжних та неоднозначних даних щодо хрипів над легеньми взагалі, їх характеру, локалізації, тривалості протягом

року. На наш погляд, це є одним з негативних факторів, що впливає на якість діагностики та диспансерного спостереження хворих на ХБ.

Комп'ютерна система реєстрації звуків дихання дозволяє зберігати інформацію і багаторазово використовувати її для аналізу і систематизації отриманих даних в подальшому. При цьому багатоканальність та синхронність відкриває принципово нові якісні можливості їх обробки і аналізу. За допомогою цифрового аналізатора стає доступним більш широкий діапазон звуків легень в порівнянні зі стетоскопом. Таким чином, цифрова респіросонографія переводить акустичну інформацію на графічне зображення, яке дозволяє візуальну ідентифікацію змін спектру звуків легень навіть низької інтенсивності.

Комп'ютеризований аналіз легеневих звуків у дітей раннього віку, є неінвазивним і забезпечує кількісну оцінку співвідношення видиху до повного циклу дихання. Візуальний і акустичний аналіз респіросонограм доповнює клінічну оцінку стану прохідності бронхів у дітей раннього віку. При проведенні кореляційного аналізу значення коефіцієнту T_w/T_{tot} було вірогідно сильно пов'язано з FEV1. Це, на наш погляд, дозволяє використовувати значення цього коефіцієнту для прогнозування бронхообструкції і визначення її зворотності і у дітей раннього віку, коли спірометрія є неможливою. У рамках дослідження отримано специфічні ознаки спектрограм, що характеризують різні патогенетичні ланки бронхіальної обструкції, в т.ч. у дітей з бронхолегеневою дисплазією, що відкриває перспективи до більш раціонального призначення і оцінки ефективності довготривалої терапії в цих дітей.

Дослідження стану чутливості бронхів до ацетилхоліну у дітей віком від 10 до 15 років показало, що 13,7% з них мали бронхіальну гіперчутливість. Зміни у функціональному стані чутливих рецепторів бронхів (холінорецепторів) не залежали від різних рівнів статевих гормонів в сироватці крові. Встановлено, що неспецифічна бронхіальна чутливість до ацетилхоліну мала тенденцію до збільшення у дівчат старше 10 років, що також не залежало від рівнів основних статевих гормонів та, ймовірно, пов'язано з іншими, в т.ч. анатомічними та метаболічними, особливостями організму дівчат в порівнянні з хлопцями, що потребує подальшого вивчення.

Розділ 4. Характеристика цитоморфологічних, мікробіологічних та імунуцитохімічних змін у дітей з хронічними захворюваннями органів дихання.

Однією з актуальних проблем дитячої пульмонології є рання діагностика хронізації бронхіального запалення, уточнення його етіології та профілактика незворотних порушень функції дихання у дітей та підлітків з повторними затяжними інфекційними бронхітами. Серед причин формування хронічної бронхообструкції є персистенція інфекційного запалення, порушення мукоциліарного кліренсу, який залежить від самого складу бронхіального секрету, функції епітеліальних клітин, їх спроможності до регенерації, активності фіброзу. Фіброз призводить до посилення гіпоксії, яка в свою чергу є стимулятором проліферації та міграції фібробластів. Таким чином формується «порочне коло», яке, при виснаженні компенсаційно-адаптивних процесів, може закінчитись глибокою перебудовою архітекτονіки бронхів.

Впровадження нових імуноцитохімічних досліджень цитологічного матеріалу з бронхів дозволяє визначити інтенсивність запального процесу, метапластичні зміни, репаративний потенціал епітелію. Це сприяє формуванню груп дітей з високим ризиком фіброзу та склерозу бронхів, розробці індивідуальних лікувально-профілактичних програм. Імуноцитохімічне дослідження дозволяє виявити різні структурні елементи, рецептори і продукти синтезу клітин та екстрацелюлярного матриксу.

Перед проведенням імуноцитохімічного дослідження, для визначення активності та характеру запалення, проводилось збирання мокротиння у дітей з РБ та ХБ. Відомо, що отримання як спонтанного, так і індукованого харкотиння в педіатричній практиці має багато труднощів. Насамперед, це стосується дітей раннього віку, оскільки процедура взяття мокротиння потребує активної участі пацієнтів. Важко зібрати мокротиння і у хворих з густим секретом на тлі зниженого мукоциліарного кліренсу. Існуючі на сьогодні прилади для одержання мокротиння у дітей не відповідають необхідним стандартам методології.

Отже, в роботі ми використовували запатентований нами пристрій (описано в розділі 2) для індукування та збирання мокротиння. Пристрій полегшує ці маніпуляції завдяки можливості одночасного проведення інгаляції стимулюючого розчину та відкашлювання в знімний резервуар.

Для збирання мокротиння використовувався запатентований нами пристрій до ультразвукового інгалятора, який характеризується наявністю вузлів індукування та збирання мокротиння (рис. 4.1). Крім того, використовували ультразвуковий небулайзер «PARI UNI LIGHT» виробництва PARI GMBH (GERMANY), ізотонічний 0,9% та гіпертонічний 3% розчин NaCl й секундомір.

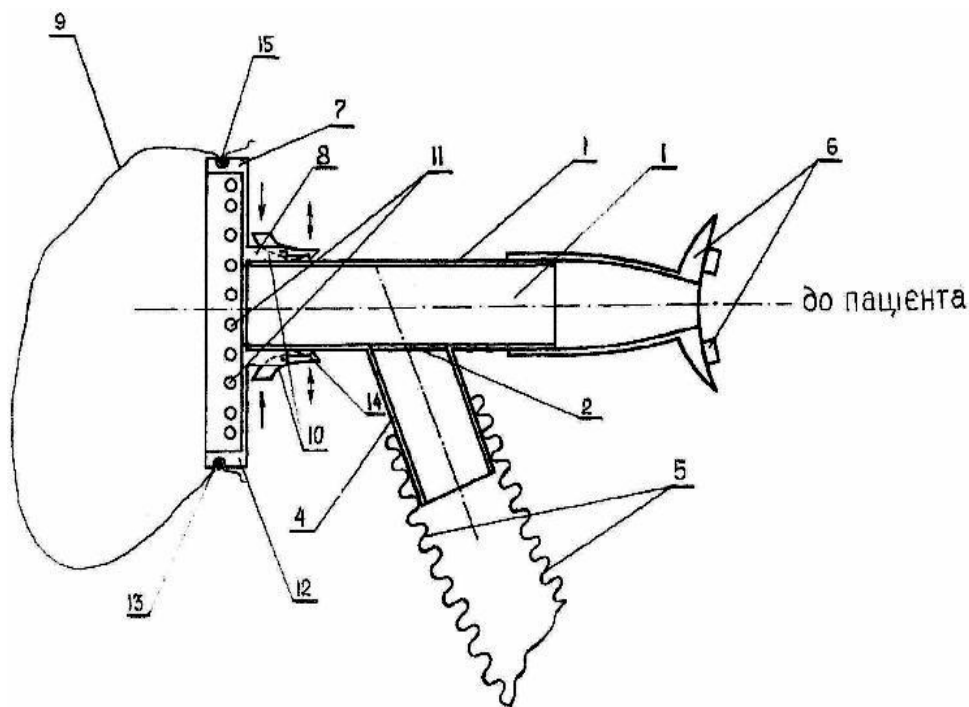


Рис. 4.1. Схема поперечного зрізу багатofункціонального інгалятора (В. І. Чергінець, С. І. Ільченко, 2010 р.)

Перед початком процесу до вузла індукування приєднували вузол збирання мокротиння. Для цього муфту (8) насаджували на дистальну ділянку корпусу (1), з можливістю фіксації у кільцевій проточці (14) корпусу, що реалізоване завдяки взаємодії кінців заскочок (10) з цією проточкою. У кільцеву проточку (13) реборди (12) кільця укладають крайки стерильного поліетиленового пакета (9), щільно стискаючи їх по периметру за допомогою гумового кільця (15). Гофрований подовжувач (5) з'єднують з виходом ультразвукового небулайзера.

Під час вдиху розчин NaCl проходить від ультразвукового небулайзера через гофрований подовжувач, патрубок (4), впускний отвір (2) у корпус, відкриваючи однобічний клапан (3). Надалі вдихуваний аерозоль потрапляє у ротову порожнину через гумовий загубник або маску, де індукується мокротиння. При видиху, порція повітря й індуковане мокротиння рухаються убік поліетиленового пакета, перекриваючи впускний отвір однобічного клапана. При цьому мокротиння осідає у порожнині поліетиленового пакета, а надлишок повітря виводиться назовні крізь радіальні отвори (11). Відтворення процесу складається з 3-х циклів інгаляції, з тривалістю кожного з них по 30, 60 і 120 сек, а відібране

мокротиння піддають дослідженню. У цьому сполученні конструктивних елементів складається вузол для збирання індукованого мокротиння, насамперед, з поліетиленового пакета, як знімної камери, та плескуватого кільця, як каркаса останньої, що під час евакуації аналізу значно покращує експлуатаційні та інвазивні властивості, сприяє збереженню в'язкості мокротиння за рахунок усунення його контактування з навколишнім повітрям, а з іншого боку, це розширює функціональні ресурси, завдяки додатковій можливості щодо збору мокротиння під час його продукування без необхідності відкашлювання.

Отримане мокротиння лізували з використанням муколітичної речовини (0,1% дитіотрейтолу) та центрифугували упродовж 10 хвилин зі швидкістю 450 об./хв. Отриманий цитоспін фіксували за методом Нікіфорова та фарбували за методом Романовського-Гімзи з визначенням цитологічного складу клітинного осаду.

Відносний вміст лейкоцитів визначали шляхом аналізу 100 клітин. Еозинофільний (алергічний) характер запалення бронхів діагностували за наявності в мокротинні 3% [202-205] і більше еозинофільних лейкоцитів. У хворих із меншим вмістом еозинофілів у мокротинні запалення дихальних шляхів розцінювали як нееозинофільне.

Проведено апробацію ефективності застосування багатофункціонального інгалятора серед дітей 3-5 років з клініко-анамнестичними ознаками рецидивного бронхіту в періоді загострення (27 дітей).

В таблиці 4.1. представлено результати цитологічного дослідження індукованого мокротиння дітей з РБ в порівнянні із здоровими. Відсотковий вміст життєздатних клітин, що є показником правильності отримання мокротиння для подальшого дослідження, не відрізнявся у пацієнтів із РБ від дітей групи контролю і відповідав даним літератури ($77,0 \pm 1,3$ проти $72,1 \pm 4,3$ на 100 клітин, $p > 0,05$) [180].

У дітей з обстеженої групи частіше спостерігався цитоз за рахунок нейтрофілів ($63,2 \pm 1,9$ проти $46,4 \pm 6,6$ на 100 клітин у здорових, $p < 0,05$). Лімфоцитів було майже втричі більше – $8,7 \pm 1,0$ проти $3,1 \pm 0,6$ на 100 клітин ($p < 0,001$).

Відсотковий вміст злушеного епітелію, стосовно всіх клітинних елементів мокротиння, що перевищував 40%, зареєстровано у 13 дітей (48,1%) з РБ та лише у 3 (27,3%) дітей з групи контролю ($p > 0,20$ за критерієм χ^2). Відповідно, відносний вміст епітеліоцитів у мокротинні дітей з РБ був суттєво більшим ($p < 0,001$) за показники здорових дітей – $49,0 \pm 1,7$ проти $32,6 \pm 3,6$ на 100 клітин.

Слід відзначити, що підвищений вміст злуценого епітелію в мокротинні хворих наразі розглядають як маркер запалення дихальних шляхів, за якого відбувається масивне пошкодження епітеліального шару бронхів [207], але не як показник контамінації дослідного матеріалу слиною [208].

Окрім того, збільшення відносного вмісту епітеліоцитів у мокротинні хворих на РБ можна розглядати як один із показників ризику процесу ремоделювання бронхів [209].

Таблиця 4.1

Показники клітинного складу індукованого мокротиння дітей 3-5 років ($M \pm m$, на 100 клітин)

Показники цитограми мокротиння	Діти з РБ, n=27	Практично здорові діти, n=11	P
Життєздатність клітин	77,0 \pm 1,3	72,1 \pm 4,3	>0,05
Еозинофіли	5,7 \pm 1,3	0,6 \pm 0,2	<0,001
Нейтрофіли	63,2 \pm 1,9	46,4 \pm 6,6	<0,05
Макрофаги	29,7 \pm 1,8	50,3 \pm 6,7	<0,01
Лімфоцити	8,7 \pm 1,0	3,1 \pm 0,6	<0,001
Епітеліальні клітини	49,0 \pm 1,7	32,6 \pm 3,6	<0,001

Макрофаги в мокротинні дітей, хворих на РБ, зустрічались значно рідше у порівнянні зі здоровими дітьми (29,7 \pm 1,8 проти 50,3 \pm 6,7 на 100 клітин, $p < 0,01$). Це підтверджує те, що дітей з РБ поєднують загальні ознаки запалення бронхів на тлі виснаження місцевого захисту (зокрема фагоцитарної ланки). Підвищення кількості еозинофілів свідчить про переважання алергічного запалення, нейтрофілів – інфекційного [202, 203, 205]. Це положення є простим та доступним діагностичним критерієм для верифікації причин повторних бронхітів у дітей раннього віку, коли диференційний діагноз бронхіальної астми, у зв'язку з особливостями цього віку, складний. Така ознака, як наявність еозинофілів $>3\%$, корелювала з обтяженим алергологічним анамнезом ($r=0,54$, $p < 0,05$) та наявністю епізодів бронхообструкцій без ознак гострої респіраторної інфекції ($r=0,61$, $p < 0,05$).

В індукованому мокротинні дітей з РБ старше 10 років (табл. 4.2) кількість еозинофілів була нижче, ніж у дітей раннього віку (2,7 \pm 0,6 проти 5,7 \pm 1,3 на 100 клітин, $p < 0,05$), але вірогідно вище ніж у дітей з ХБ (2,7 \pm 0,8 проти 1,4 \pm 0,2 на 100 клітин, $p < 0,05$).

Таблиця 4.2

Показники клітинного складу індукованого мокротиння хворих 10-18 років ($M \pm m$, на 100 клітин)

Показники цитограми мокротиння	Хворі на РБ, n=21	Хворі на ХБ, n=23	P
Життєздатність клітин	$75,0 \pm 1,6$	$71,1 \pm 4,1$	$>0,05$
Еозинофіли	$2,7 \pm 0,6^*$	$1,4 \pm 0,2$	$<0,05$
Нейтрофіли	$56,2 \pm 1,5^{**}$	$59,4 \pm 4,6$	$>0,05$
Макрофаги	$31,7 \pm 2,8$	$18,3 \pm 4,7$	$<0,05$
Лімфоцити	$10,7 \pm 1,3$	$16,1 \pm 1,9$	$<0,05$
Епітеліальні клітини	$39,0 \pm 6,7$	$62,6 \pm 3,1$	$<0,01$

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ порівняно з дітьми віком 3-5 років, хворими на РБ

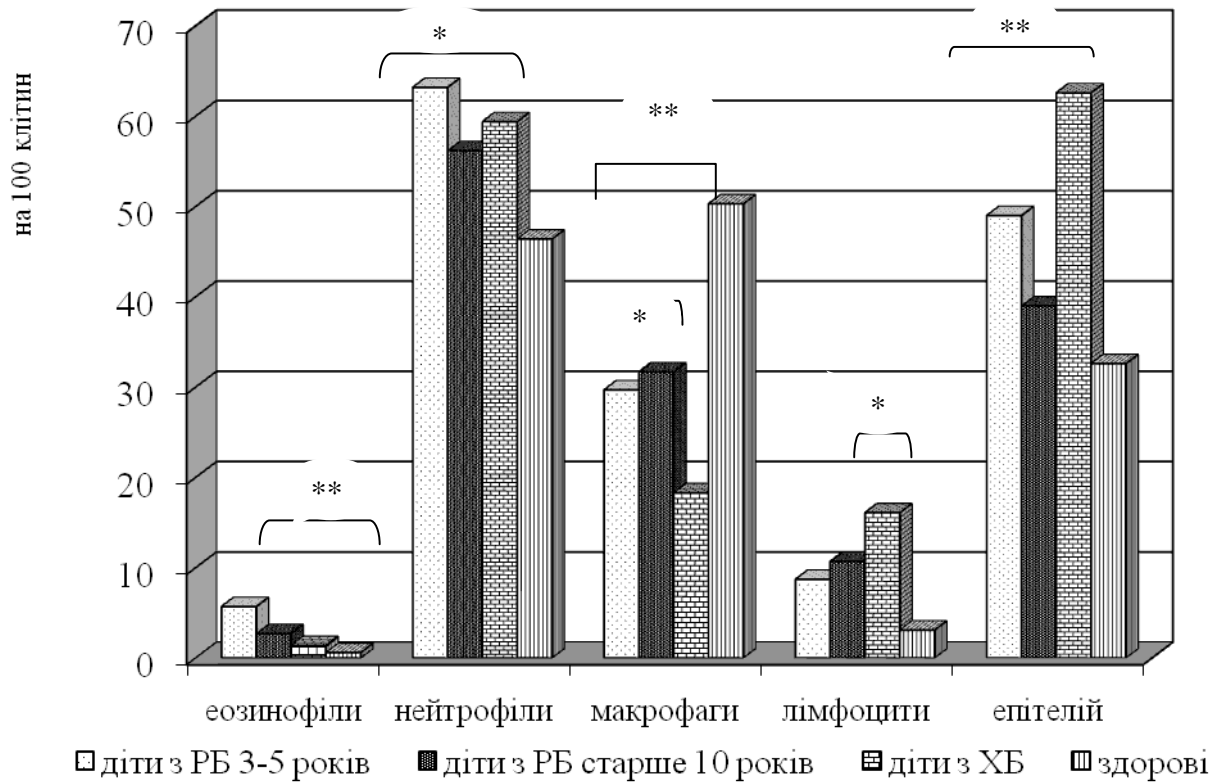


Рис. 4.1. Клітинний склад індукованого мокротиння у дітей з РБ та ХБ (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

Порівняння клітинного складу у дітей з РБ і ХБ за кількістю нейтрофілів (табл. 4.2) показало відсутність вірогідних відмінностей ($56,2 \pm 1,5$ проти $59,4 \pm 4,6$ на 100 клітин, $p > 0,05$). Макрофагів було вірогідно менше у дітей з ХБ ($18,3 \pm 4,7$ проти $31,7 \pm 2,8$ на 100 клітин, $p < 0,05$). Лімфоцитів та епітеліальних клітин, навпаки, було значно більше у дітей з ХБ в порівнянні з дітьми з РБ ($10,7 \pm 1,3$ проти $16,1 \pm 1,9$, $p < 0,05$ і $39,0 \pm 6,7$ проти $62,6 \pm 3,1$, $p < 0,01$, відповідно).

Аналіз результатів цитоморфологічного дослідження браш-біопсійного матеріалу зі слизової оболонки бронхів хворих на рецидивуючий та хронічний бронхіт в періоді ремісії підтвердив, що серед клітин бронхіального епітелію знаходились і клітини запальної інфільтрації. Так у дітей з РБ при дослідженні було виявлено клітини циліндричного епітелію з ознаками проліферації та клітини плоского епітелію (рис.4.2).

Клітинами запалення були, переважно, нейтрофіли. У дітей з хронічними бронхітами було знайдено клітини циліндричного епітелію з менш вираженими ознаками проліферації та клітини плоского епітелію з вираженими дистрофічними ознаками (рис.4.3).

Ознаки запалення визначались за рахунок наявності переважно лімфоцитарної та макрофагальної інфільтрації.

Порівняльний аналіз клітинної структури браш-біоптатів зі слизової оболонки бронхів обстежених дітей (рис.4.4) підтвердив, що особливостями хронічного запалення бронхів в періоді клінічної ремісії є переважно лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація (40,1% та 19,2%). При хронічному бронхіті, за даними цитологічного аналізу, більшість клітин плоского епітелію ($>80\%$) мають прояви дистрофічних процесів.

Цитологічна картина браш-біоптатів со слизової оболонки бронхів при РБ відрізняється переважанням нейтрофілів (43,2%). Частка дистрофічного епітелію складає не більше 20 %.

Отже, запропонований нами багатофункціональний інгалятор робить доступним використання методу індукції мокротиння у дітей раннього віку за рахунок відсутності активної участі пацієнта, зокрема відхаркування мокротиння. Пристрій може використовуватись, як в педіатричній, так і терапевтичній практиці, зокрема фтизіатрії, для удосконалення методології збору мокротиння, зниження тривалості процедури, зберігаючи натуральну в'язкість мокротиння й обмежуючи взаємодію останнього з повітрям. Аналіз індукованого мокротиння є неінвазивним, об'єктивним і корисним

діагностичним методом в обстеженні дітей раннього віку з рецидивуючими бронхітами. Результати цитологічного аналізу індукованого мокротиння у дітей раннього віку з РБ підтверджують розбіжності в характері бронхіального запалення (алергічного або інфекційного) в цій нозологічній групі на тлі порушення механізмів місцевого захисту.

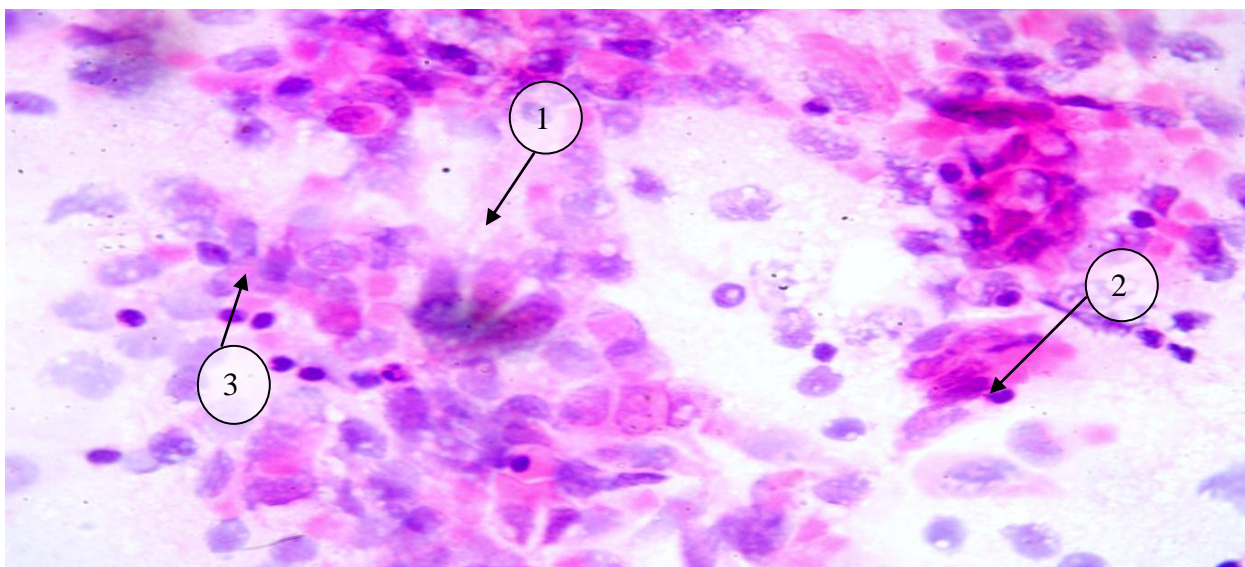


Рис 4.2. Цитоморфологічне дослідження браш-біоптату слизової оболонки бронхів хворого на РБ. Клітини циліндричного епітелію з ознаками проліферації (1), клітини плоского епітелію (2), виражене запалення з переважно нейтрофільною інфільтрацією (3). Окраска гематоксиліном – еозином, збільшення в 1000 разів

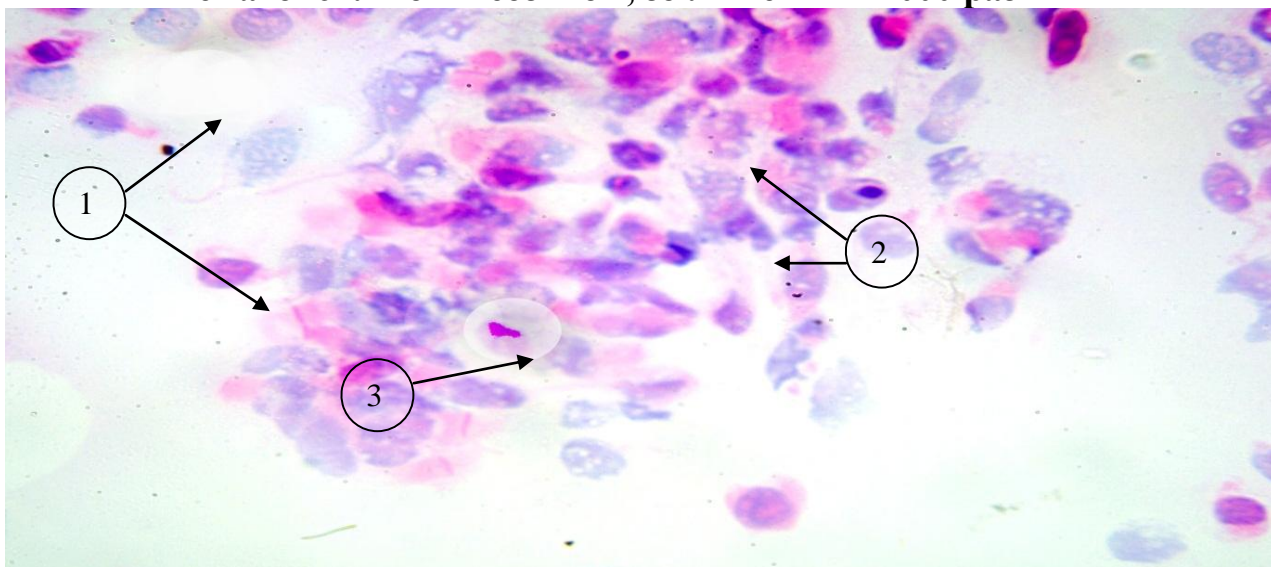


Рис 4.3. Цитоморфологічне дослідження браш-біоптату слизової оболонки бронхів хворого на ХБ. Клітини циліндричного епітелію з ознаками проліферації (1), запалення з переважно лімфоцитарною (2) та макрофагальною (3) інфільтрацією

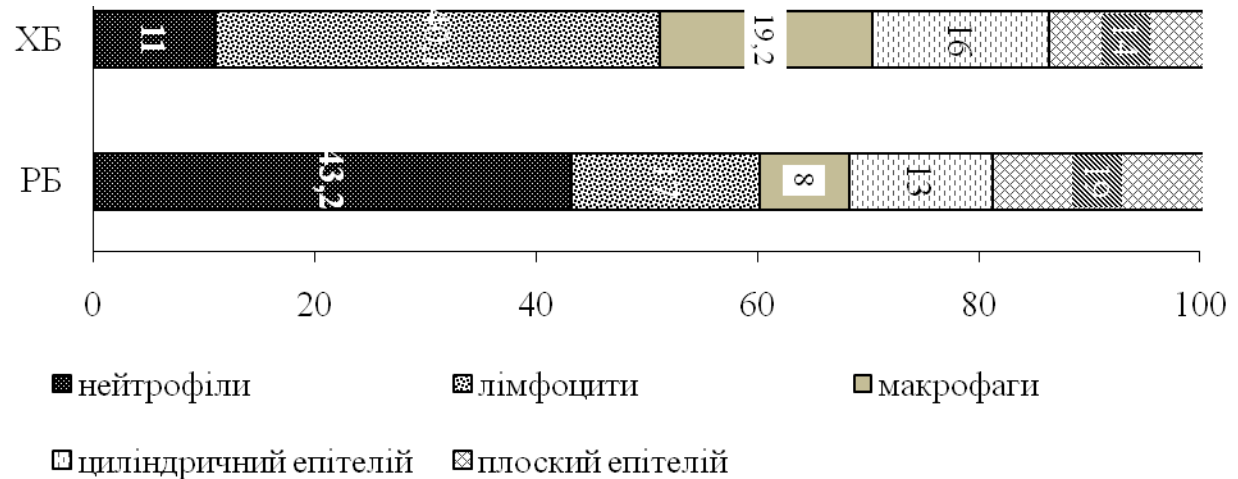


Рис. 4.4. Цитологічна структура браш-біоптатів слизової оболонки хворих на РБ та ХБ (%)

Імуноцитохімічне дослідження дозволило встановити ознаки метаплазії епітелію (по експресії цитокератину СК34 β Е12), рівень його проліферативного потенціалу (по експресії цитокератину Ki-67 та цитокератину СК7) та виявити трансформуючий фактор росту β (TGF- β) в ендотеліальній тканині бронхів (рис.4.5) у дітей, хворих на РБ та ХБ.

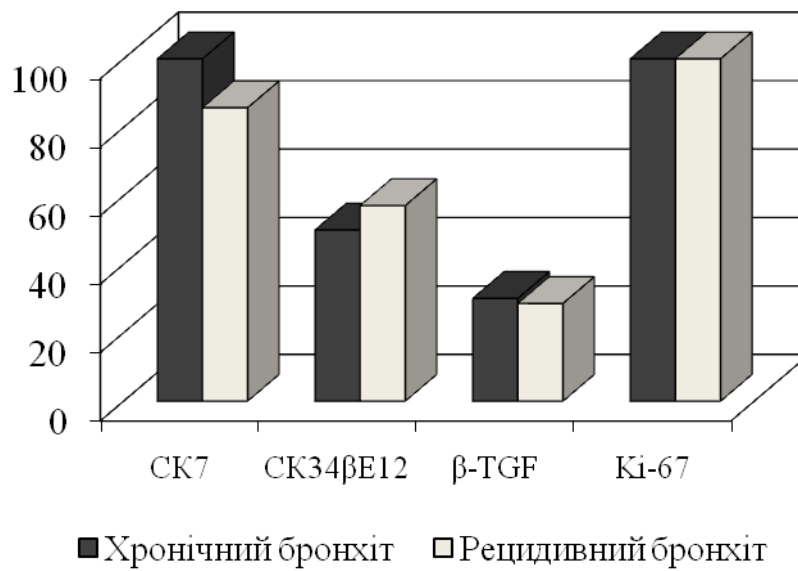


Рис. 4.5. Частота позитивних імуноцитохімічних реакцій (в %) з дослідними маркерами в браш-біопсійному матеріалі слизової оболонки бронхів у дітей з хронічними та рецидивними бронхітами

Частота експресії цитокератину CK34βE12 була майже однаковою у дітей з обох груп, що свідчить про наявність метаплазії епітелію і при рецидивуючому бронхіті. Але при хронічному бронхіті реакція з CK34βE12 була позитивною тільки з плоским епітелієм (рис. 4.6).

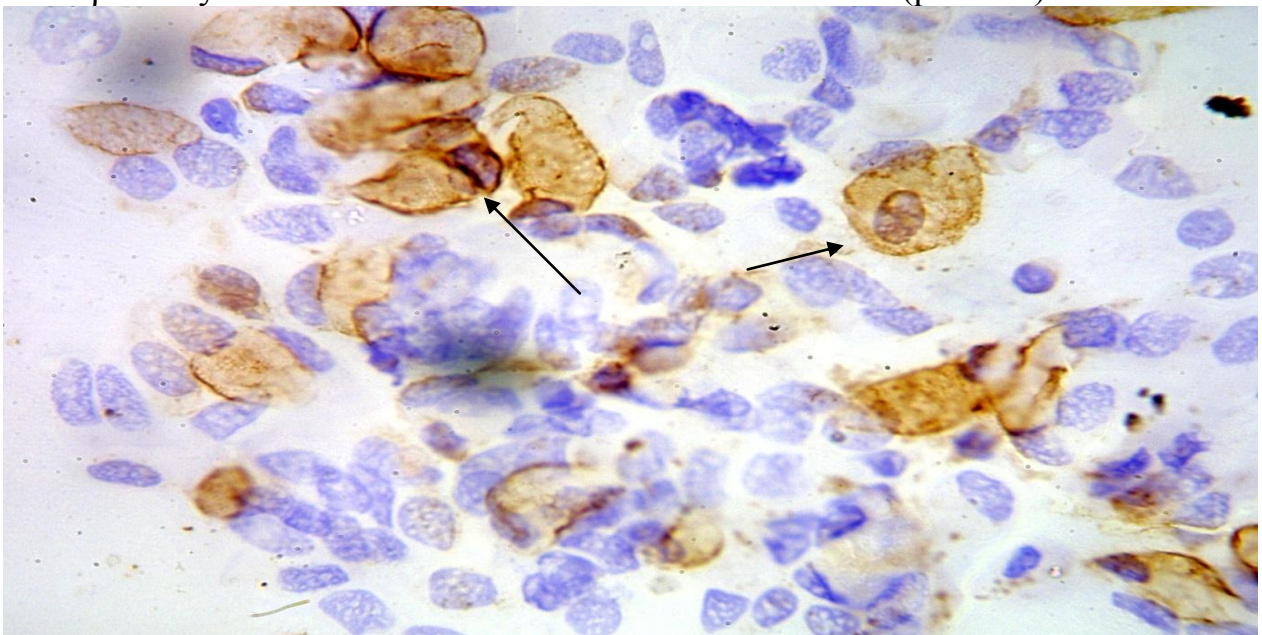


Рис. 4.6. Інтенсивна позитивна мембранна та цитоплазматична реакція з цитокератинами 34βE12 (плоскоклітинна метаплазія епітелію).

Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра, збільшення в 1000 разів

При рецидивному бронхіті позитивна реакція частіше (у 67,8%) відмічалась одночасно як з плоским, так і залозистим епітелієм, що є ознакою зворотної трансформації епітелію (рис. 4.7).

В групі дітей з хронічними бронхітами проліферативний потенціал епітелію був вірогідно нижчим ніж в групі з рецидивним бронхітом (позитивний Ki-67 дорівнював $3,57 \pm 0,03$ та $4,5 \pm 0,01$ на 100 клітин відповідно, $p < 0,001$). Це підтверджує факт ймовірного зриву адаптації проліферативних можливостей бронхіального епітелію, під впливом довготривалої сумарної дії патогенних чинників, та початок ремодулювання.

Позитивні реакції з цитокератином СК-7 (рис. 4.8), що є епітеліальним маркером, зустрічались у всіх хворих на РБ, та тільки у 85,7% хворих на ХБ ($p > 0,10$), і це може свідчити про наявність дистрофічних процесів в слизовій оболонці бронхів. Ці дані збігаються і з приведеними вище результатами цитоморфологічного аналізу браш-біопсійного матеріалу слизової оболонки бронхів у дітей, хворих на ХБ.

Отже, наявність дистрофічних процесів в клітинах бронхіального епітелію при хронічному запаленні підтверджено, як при звичайному цитоморфологічному аналізі біоматеріалу, так і при його імуноцитохімічному аналізі (за зниженням експресії цитокератину СК-7).

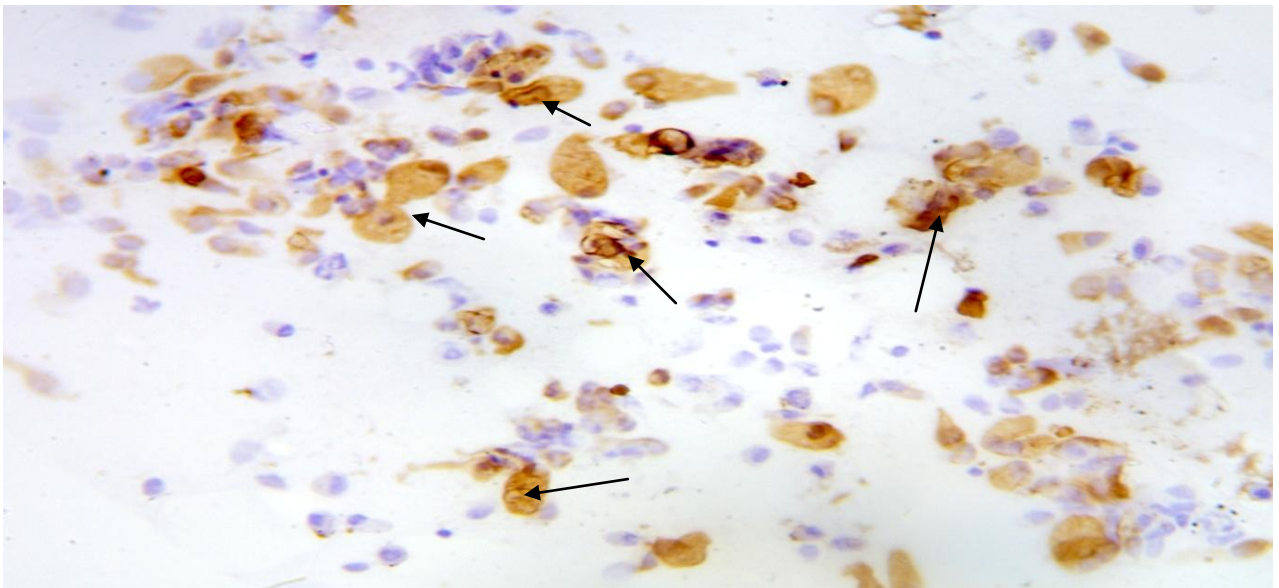


Рис. 4.7. Інтенсивна позитивна мембранна та цитоплазматична реакція з цитокератинами 34βЕ12 (метаплазія епітелію). Експресія цитокератинів 34βЕ12 як клітинами плоского, так і залозистого епітелію. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра, збільшення в 400 разів

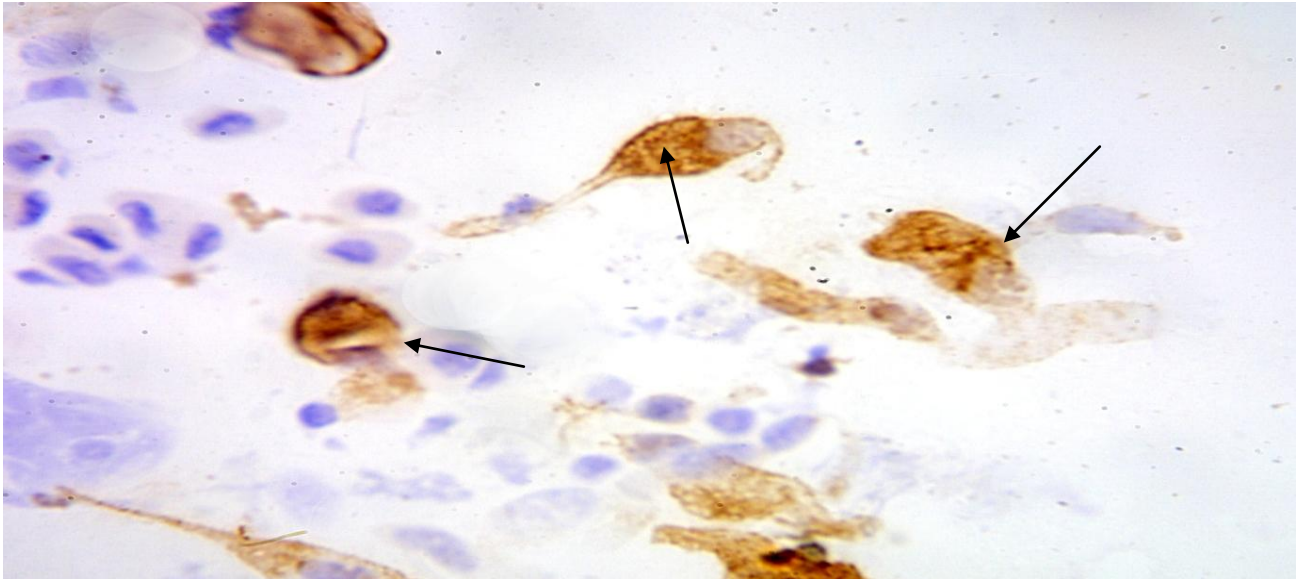


Рис. 4.8. Інтенсивна позитивна мембранна та цитоплазматична реакція з цитокератинами СК-7 (в залозистому епітелії). Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра, збільшення в 1000 разів

У чверті дітей з обох груп було ідентифіковано в бронхіальному епітелії фактор TGF - β (рис. 4.9). Як вже обговорювалось в розділі 1, сама наявність даного фактору в ендотелії є серйозним прогностичним критерієм з ризику розвитку «неадекватного» фіброзу, що може призводити до незворотних ремодулюючих процесів в бронхах.

Статистичний аналіз отриманих даних показав, що вірогідних розбіжностей за частотою експресії фактору у дітей з РБ та ХБ не було ($p > 0,10$).

Вірогідного зв'язку з такими даними, як тривалість захворювання, розповсюдженість ендобронхіту також не встановлено. Інтенсивність експресії TGF- β була більш вираженою у дітей з РБ, що свідчить про можливість існування активних фіброзних процесів в бронхах без явних клініко-рентгенологічних ознак хронічного процесу.

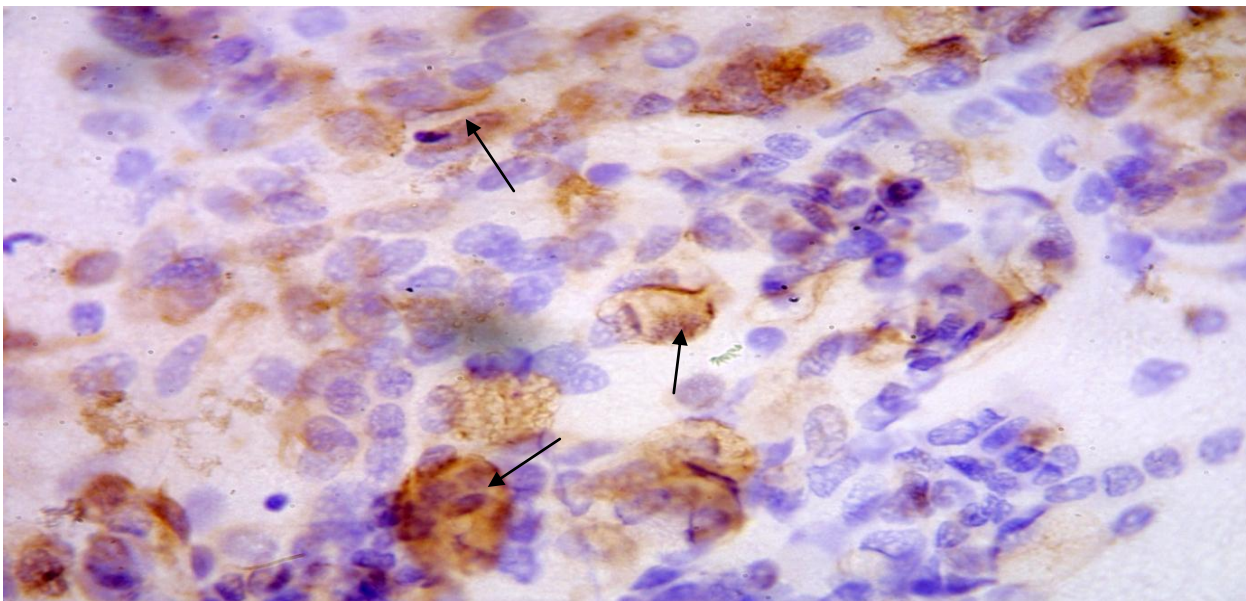


Рис. 4.9. Виражена позитивна мембранна та цитоплазматична реакція епітеліальних клітин бронхів з TGF- β . Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Майєра, збільшення в 1000 разів

В групі дітей з ХБ експресія даного маркеру була сумарно слабкішою, що свідчить, ймовірно, про зменшення активності фібропластичних процесів, що вже привели до гісторемоделінгу. Про це свідчить прямий кореляційний зв'язок з наявністю ознак пневмофіброзу за даними рентгенограми та/або комп'ютерної томограми ОГК ($r=0,52$, $p < 0,001$), та частково зворотних змін прохідності бронхів за даними спірометрії ($r=0,67$, $p < 0,001$). При порівнянні результатів імуноцитохімічних досліджень та візуальних характеристик слизової оболонки бронхів при ендоскопічному дослідженні встановлено кореляційний зв'язок ($r=0,69$, $p < 0,001$) між маркерами метаблазії епітелію та наявністю вогнищ атрофії внутрішнього шару бронхів (рис. 4.10). При візуальному ендоскопічному огляді – це ділянки «блискучої» слизової оболонки.

Рівень TGF- β в крові дітей, що мали позитивну експресію в ендотелії бронхів при імуноцитохімічному аналізі ($n = 14$) був вірогідно вищим, ніж в групі дітей ($n = 54$), у яких цей фактор не був ідентифікованим, ($56,2 \pm 6,6$ ng/ml та $33,1 \pm 3,9$ ng/ml; $p < 0,01$), а також у порівнянні зі здоровими дітьми ($n=11$; $24,2 \pm 4,5$ ng/ml, $p < 0,001$).

Аналіз середніх показників рівня TGF- β в сироватці крові хворих на ХБ ($n=40$), у порівнянні з показниками в групі хворих на РБ ($n=24$), не

показав вірогідної різниці ($81,4 \pm 9,94$ ng/ml, проти $65,83 \pm 5,77$ ng/ml, $p > 0,05$). Але в групі хворих на ХБ були діти, що мали дуже високий рівень цього фактору >200 ng/ml (Me= $62,5$ ng/ml, min= $21,9$ ng/ml, max= $273,9$ ng/ml, 25-75%= $34,8-127,7$ ng/ml), що може свідчити про активність фіброзних процесів. В групі хворих на РБ рівень TGF- β не перевищував 120 ng/ml (Me= $56,85$ ng/ml, min= $22,0$ ng/ml, max= $123,0$ ng/ml, 25-75% = $44,0-88,0$ ng/ml).

Визначено помірний кореляційний зв'язок між рівнем TGF- β та α -1-АТ в сироватці крові у дітей з ХБ ($r = 0,47$, $p < 0,01$), між рівнем TGF- β та показниками ОФВ₁ ($r = -0,33$, $p < 0,05$) за даними спірометрії.

Встановлено сильний кореляційний зв'язок ($r=0,89$, $p < 0,001$) між позитивним TGF- β в слизовій оболонці бронхів та обтяженою спадковістю за ХНЗЛ, причому як в групі з ХБ, так і в групі РБ.

Кореляційний зв'язок TGF- β з такими анамнестичними даними, як «стаж» хвороби, тютюнопаління, частота загострень, мешкання біля промислової зони був невірогідним ($p > 0,05$). Це підтверджує дані інших дослідників про відсутність впливу екзогенних факторів на такий фактор, як TGF- β [139,140]. Наявність поліморфізму TGF- β , існування схильних або несхильних до фіброзу генотипів може бути одним з пояснень різних наслідків хронічної бронхолегеневої патології, що виникли в дитинстві. Дана проблема потребує подальшого вивчення.

Як відомо, глутатіон регулює активність такого потужного цитокератину, як TGF- β . Отже, враховуючи наші дослідження, логічно припустити, що підвищення глутатіону на поверхні респіраторного епітелію є одним із доцільних механізмів профілактики ремоделінгу бронхів у дітей, хворих на РБ та ХБ, які схильні до фіброзу.

Ймовірно, що через регуляцію глутатіону можна підвищити антиоксидантний захист легень дітей та контролювати процес проліферації фібробластів у тих з них, які вже мають початок розвитку незворотних змін в легеневій тканині.

Таким чином, імуноцитохімічний аналіз браш-біопсії слизової оболонки бронхів у дітей з рецидивуючими та хронічними бронхітами показав наявність вираженої метаблазії бронхіального епітелію, що є ранньою ознакою ремоделінгу бронхів. За рівнем експресії цитокератину Ki-67 встановлено, що при хронічному бронхіті проліферативний потенціал бронхіального епітелію вірогідно знижується. Одночасна коекспресія цитокератину СК34 β Е12 залозистим та плоским епітелієм свідчить про часткову зворотність диспластичних змін та є позитивним прогностичним критерієм для дітей з рецидивуючими та хронічними бронхітами.

Таким чином, результати цитохімічного дослідження дозволили визначити у дітей з РБ та ХБ вірогідні зміни ферментативного статусу лімфоцитів периферичної крові різноспрямованої дії. Встановлено, що серед обстежених існують діти, які мають вихідну низьку активність мітохондріальних ферментів, зокрема СДГ. Наявність низького початкового рівня СДГ лімфоцитів може бути ознакою виснаження резервних можливостей організму та/або індивідуальною особливістю енергообміну. Оцінка якісних параметрів гранул (з урахуванням їх форми, розмірів, розподілення в клітині, кластероутворення), що є доступною для дитячих клінік, бо не потребує спеціального лабораторного оснащення, дозволяє виявляти енергетичну дисфункцію клітин на ранніх етапах. Статистичний аналіз цих даних показав, що найбільш вираженими були якісні порушення у хворих з ХБ в порівнянні з хворими на РБ та контрольної групи.

За результатами аналізу виявлено взаємозв'язок між клітинним енергодефіцитом та функціональним станом дихальних м'язів (*m. pectoralis major*, *m. serratus anterior*, діафрагми). Зокрема існує від'ємний зв'язок між рівнем СДГ та амплітудою скорочення дихальних м'язів в групах дітей з ХБ та РБ, між рівнем СДГ та ознаками дисфункції діафрагми (її сплюснення при відсутності емфізематозу). Цей факт дозволяє підтвердити існування серед дітей підгрупи «схильних» до послаблення дренажної функції бронхів через дисфункцію дихальних м'язів та бронхіального війчастого епітелію.

Своєчасна діагностика енергодефіцитних станів, зокрема зі зниженою базовою активністю СДГ лімфоцитів, у дітей з РБ, може бути корисною у визначенні групи ризику по розвитку ХБ та його первинній профілактиці.

Розділ 5. Концептуальні підходи до прогнозування та профілактики бронхолегеневого запалення у дітей та підлітків

5.1. Сучасні можливості прогнозування ризику розвитку хронічного бронхіту у дітей.

Однією з сучасних і маловивчених є проблема профілактики та прогнозування ризику розвитку ХБ в дитячому віці. На сьогодні в медичних дослідженнях існує декілька підходів до вирішення питань щодо будування прогностичної моделі. Серед таких методик широку розповсюдженість отримує метод логістичної регресії, використання якого протягом останнього десятиліття було характерним для зарубіжних

авторів, і тільки в теперішній час логістична регресія все частіше зустрічається в працях вітчизняних вчених. Використання цього методу в наукових дослідженнях обґрунтовано, але є дуже незручним в практичній медицині, оскільки потребує виконання розрахунків за складною формулою [284].

Інший підхід полягає в використанні автоматизованих систем прогнозування, побудованих, наприклад, на основі нейросітьового аналізу [285]. Сучасні комп'ютерні програмні пакети, такі, наприклад, як Statistica Neural Networks, дозволяють побудувати, «навчити» та використовувати нейронну мережу, як засіб прогнозування. Недоліком цього методу на практиці є необхідність відповідного рівня знань основ нейросітьового аналізу серед практичних лікарів. Отже, необхідна побудова адекватної, зручної для застосування в практичній медицині, прогностичної моделі щодо оцінки ймовірності формування хронічного запального процесу в бронхах на тлі повторних інфекційних бронхітів у дітей та підлітків.

Наші дослідження проводились у 68 диспансерних хворих віком від 10 до 18 років (з них 27 дітей мали діагноз рецидивного бронхіту, 41 – первинного ХБ). Проаналізовано клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані (в тому числі показники спірометрії, рентгенограми органів грудної клітки, діагностичної бронхоскопії та брашбіопсії, електроміографії дихальних м'язів, імуноцитологічних досліджень біоматеріалу). Всього проаналізовано 66 ознак. Завданням було створення шкали, що дозволяла б прогнозувати трансформацію рецидивуючого бронхіту в хронічний із заданою ймовірністю. Досліджувана залежна змінна була бінарною і мала два значення: «так» (є деформація бронхосудинного рисунку за даними рентгенографії органів грудної клітки, що специфічно для ХБ) та «ні» (коли даний симптом відсутній).

Загальний алгоритм створення шкали був таким:

- 1) визначення, на підставі кореляційного аналізу, переліку потенціальних предикторів;
- 2) множинний регресійний аналіз з розрахунком парціальних (часткових) коефіцієнтів кореляції і коефіцієнтів важливості (importance) Пратта [256], тобто «зважування» предикторів;
- 3) визначення балу для кожного предиктора на підставі його коефіцієнту важливості;
- 4) визначення сумарного балу для кожного спостереження (пацієнта) з вибірки;
- 5) обчислення теоретичної ймовірності залежної змінної від сумарного балу методом логістичної регресії;

б) визначення діапазону теоретичних ймовірностей і відповідних їм сумарних балів, при якому залежна змінна фактично приймала значення «ні»;

7) вибір значення порогового (граничного) балу;

8) перевірка адекватності значення порогового балу шляхом обчислення фактичної частоти розвитку хронічного бронхіту в групах пацієнтів з сумарним балом менше або більше порогового.

При порівнянні наявності клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних ознак в групах з ХБ та РБ були визначені вірогідні відмінності за частотою їх зустрічаємості (табл.5.1).

Таблиця 5.1.

Коефіцієнти кореляції Спірмена (r) та їх вірогідність (p) при порівнянні наявності клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних ознак в групах з ХБ та РБ (ХБ-1, РБ-0) – фрагмент загальної таблиці

№ п/п	Ознаки	r	p
1	2	3	4
1	Вік, років	0,37*	0,002
2	Стаж хвороби	0,39*	0,001
3	Стаж бронхітів >5 років	0,33*	0,006
4	ШВЛ в анамнезі	0,27*	0,023
5	Недоношеність	0,08	0,504
6	Тяжке респіраторне захворювання в ранньому віці	0,40*	0,001
7	Спадковість по ХНЗЛ	0,45*	0,000
8	Бронхітів на рік >3	0,64*	0,000
9	Кількість бронхообструкцій за весь період хвороби >3	0,24*	0,047
10	Затримка фізичного розвитку	0,21	0,079
11	Затяжний перебіг пневмоній	0,54*	0,000
12	Наявність сколіозу	0,36*	0,003
13	Паління пасивне	0,44*	0,000
14	Активне паління	0,35*	0,003
15	Паління довготривале (>3 років)	0,14	0,256
16	Постійне мешкання біля промислової зони	0,24*	0,051
17	Наявність хронічної ЛОР-патології	0,19	0,118
18	Тривалість кашлю більше 2 міс. на рік	0,88*	0,000
19	Наявність мокротиння	0,45*	0,000

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4
20	Задишка при загостренні	0,50*	0,000
21	Деформація грудної клітини	0,26*	0,029
22	М'язова гіпотонія	0,43*	0,000
23	Str. viridans в БАР	-0,18	0,139
24	Позитивний ІФА на хламідії	0,04	0,768
26	Сироватковий альфа1-антитрипсин <0,8 г/л	0,37*	0,002
27	Змінена конфігурація трахеї і бронхів	0,20	0,097
28	Зниження рухливості стінок трахеї та бронхів	0,39*	0,001
30	Атрофія в отвірі бронхів	0,27*	0,023
31	Набряк в отвірі	-0,09	0,482
32	Блискуча слизова оболонка бронхів	0,31*	0,011
34	Почервоніння слизової оболонки бронхів	0,07	0,580
35	Поздовжні складки по задній стінці	-0,13	0,305
38	Двубічний ендобронхіт	-0,25*	0,038
39	Катаральний ендобронхіт	0,19	0,127
40	Гнійний ендобронхіт	0,27*	0,023
42	Гіпертрофія слизової	0,26*	0,029
43	Атрофія слизової оболонки бронхів	0,47*	0,000
45	FVC <80%	0,38*	0,001
46	FEV1 <80%	0,42*	0,000
47	PEF <80%	0,17	0,165
48	MEF75% <80%	0,08	0,504
49	MEF50% <80%	0,25*	0,038
50	MEF25% <80%	0,47*	0,000
51	ПДФ<80%	0,28*	0,020
52	Дисфункція дихальних м'язів	0,43*	0,000
53	Позитивний TGF в біопсійному матеріалі	0,14	0,249
54	Метаплазія епітелію бронхів	0,54*	0,000
55	Зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів	0,66*	0,000
56	Підвищення TGF в крові > 100 ng/ml	0,24*	0,047
57	TGF крові 60-100 ng/ml	-0,25*	0,038
58	СДГ <16 ум.од.	-0,24*	0,051

59	Посилення легеневого рисунку на рентгенограмі	0,25*	0,037
60	Розширення бронхів на рентгенограмі	0,39*	0,001
61	Рентген ознаки емфіземи	0,34*	0,005
62	Нерівномірність повітряності легеневої тканини	0,30*	0,014

До переліку змінних, відібраних як потенційних предикторів за даними кореляційного аналізу, увійшло 17 ознак: стаж хвороби (рецидивуючі бронхіти) більше 5 років, спадковість за хронічними бронхолегеневими захворюваннями, перебування на ШВЛ або довга киснева терапія в неонатальному періоді, більше 3 бронхітів на рік, пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці, активне паління, м'язова гіпотонія, деформація грудної клітки або сколіоз, наявність задишки, зниження рухливості стінок трахеї та бронхів при візуальному дослідженні під час бронхоскопії, двосторонній або гнійний ендобронхіт, незворотне зниження FEV1 < 80% від норми, рівень альфа-1-антитрипсину крові $\leq 0,8$ g/l, рівень сироваткового трансформуючого фактору росту TGF- β в крові > 100 ng/ml, зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів за даними імуноцитохімічного аналізу, наявність енергодефіциту за даними рівня СДГ в лімфоцитах крові ≤ 16 ум.од. Результати множинного регресійного аналізу приведено в таблиці 5.2.

При рівні значущості $p < 0,05-0,001$ вірогідно були пов'язані з залежною змінною такі показники: стаж хвороби (коефіцієнт парціальної кореляції $r = 0,27$), кількість бронхітів на рік більше 3 ($r = 0,53$), пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці ($r = 0,39$), активне паління ($r = 0,45$), наявність задишки ($r = 0,36$), двосторонній ендобронхіт ($r = -0,44$), зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів за даними імуноцитохімічного аналізу ($r = 0,28$), рівень альфа-1-антитрипсину крові $\leq 0,8$ g/l ($r = 0,44$).

Предиктори, що мали статистичний зв'язок з залежною змінною з рівнем $p < 0,30$ були також використані в моделі на підставі емпіричного досвіду дослідників. З двох предикторів, що мали відомі високі рівні парціальної кореляції (наявність кашлю більше 3 місяців та наявність більше трьох бронхітів на рік) в регресійну модель відібрали той, який мав менший рівень значущості.

Адекватність моделі множинної регресії оцінювалась за критерієм Фішера $F = 19,46$ ($p < 0,001$) і коефіцієнтом детермінації $R^2 = 0,87$.

Були обчислені коефіцієнти важливості (importance), абсолютні значення яких пропорційні стандартизованим коефіцієнтам регресії β , і

отже – пропорційні ступеню внеску кожного предиктора в пояснення значення залежної змінної (див. табл. 5.2). Найбільш високі коефіцієнти важливості мали такі предиктори як наявність затяжних бронхітів більше 3 на рік (0,22), обтяжений анамнез по тяжкому респіраторному захворюванню в ранньому віці (0,13), активне паління (0,09), зниження активності проліферації бронхіального епітелію (0,12), низький рівень альфа-1-антитрипсину крові (0,10). Коефіцієнти важливості в подальшому були обрані в якості вагових значень для створення шкали. Для кожного предиктора визначили кількість балів шляхом множення коефіцієнту важливості на 100 та округлення до цілих (останній стовпчик табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Результати множинного регресійного аналізу з включенням клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних предикторів

№ п/п	Предиктор	Стандартизовані коефіцієнти регресії		Коефіцієнти парціальної кореляції		Коефіцієнт важливості Пратта	Бал
		β	похибка β	r	p		
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Стаж хвороби > 5 років	0,116	0,059	0,27	0,050	0,05	5
2	ШВЛ в неонатальному анамнезі	0,0999	0,064	0,22	0,122	0,02	2
3	Спадковість по ХНЗЛ	0,082	0,066	0,17	0,219	0,04	4
4	Бронхітів на рік >3	0,297	0,068	0,53	0,000	0,22	2
5	Пневмонія з затяжним перебігом в ранньому віці	0,206	0,069	0,39	0,005	0,13	13
6	Активне паління	0,215	0,061	0,45	0,001	0,09	9
7	Наявність задишки	0,179	0,065	0,36	0,008	0,10	10
8	Деформація грудної клітки або сколіоз	0,068	0,061	0,15	0,276	0,01	1
9	М'язова гіпотонія	0,119	0,072	0,23	0,106	0,06	6
10	Зниження рухливості стінок трахеї та	0,088	0,067	0,18	0,196	0,04	4

	бронхів						
11	Двосторонній ендобронхіт	-0,191	0,055	-0,44	0,001	0,03	3
12	Гнійний ендобронхіт	0,093	0,059	0,22	0,119	0,02	2
13	Незворотне зниження FEV1<80% від норми	-0,077	0,072	-0,15	0,292	0,04	4
14	Зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів	0,156	0,075	0,28	0,043	0,12	12
15	TGF- β в крові >100 ng/ml	0,078	0,063	0,17	0,217	0,02	2
16	Рівень альфа-1-антитрипсину крові $\leq 0,8$ g/l	0,226	0,065	0,44	0,001	0,10	10
17	СДГ в лімфоцитах крові ≤ 16 опт.од	0,086	0,060	0,20	0,161	0,01	1

Для визначення порогового (граничного) балу використано метод логістичної регресії, де сумарний бал кожного хворого, розрахований за 17 вищепереліченими ознаками, виступав в якості предиктора, а залежна змінна залишалась тією ж.

Було отримано рівняння для залежної змінної:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad z = B_0 + B_1 \times x,$$

де $B_0 = -7,186$, $B_1 = 0,111$;

x - сума балів у конкретного пацієнта;

p – теоретична ймовірність розвитку хронічного бронхіту.

Адекватність моделі логістичної регресії оцінювалась за критерієм Хі-квадрат $\chi^2 = 63,4$ ($p < 0,001$), значущість коефіцієнтів регресії (B_0 , B_1) – за критеріями Стюдента і Вальда ($p < 0,001$).

За допомогою даного рівняння були обчислені теоретичні значення ймовірності деформації бронхосудинного малюнку для кожного пацієнта (рис. 5.1).

Визначено і діапазони (95% довірчі інтервали) прогнозованого ризику розвитку хронічного бронхіту в групі хворих зі значенням залежної змінної «ні» та в групі хворих зі значенням «так» (рис. 5.2).

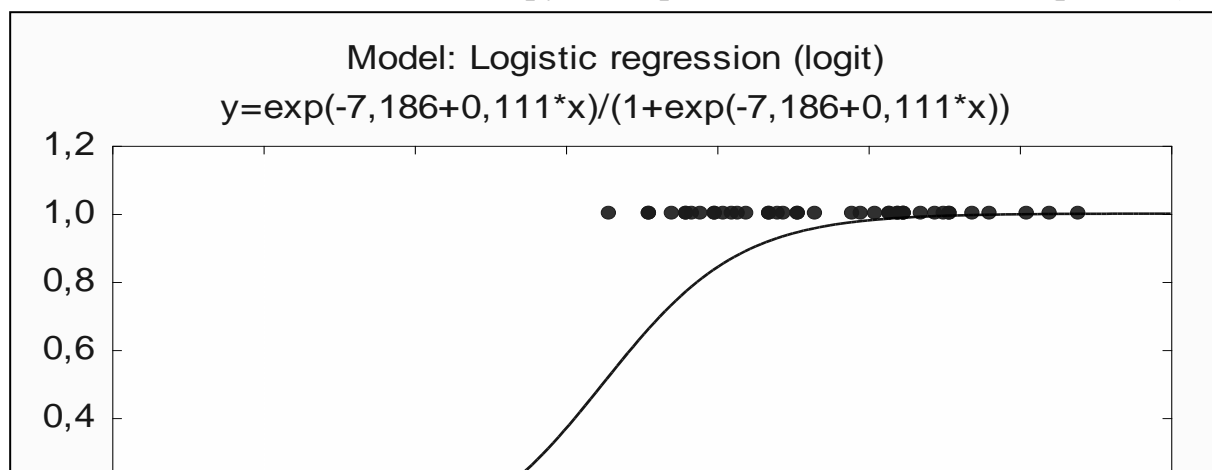


Рис. 5.1. Залежність теоретичної ймовірності розвитку хронічного бронхіту від сумарного балу (модель 1)

Виявилось, що деформація судинного малюнку практично не реалізовувалась, якщо теоретична ймовірність її розвитку знаходилась в інтервалі від 0,027 до 0,25, що відповідає 60 балам за рис. 5.1. Ця сума була прийнята як порогова.

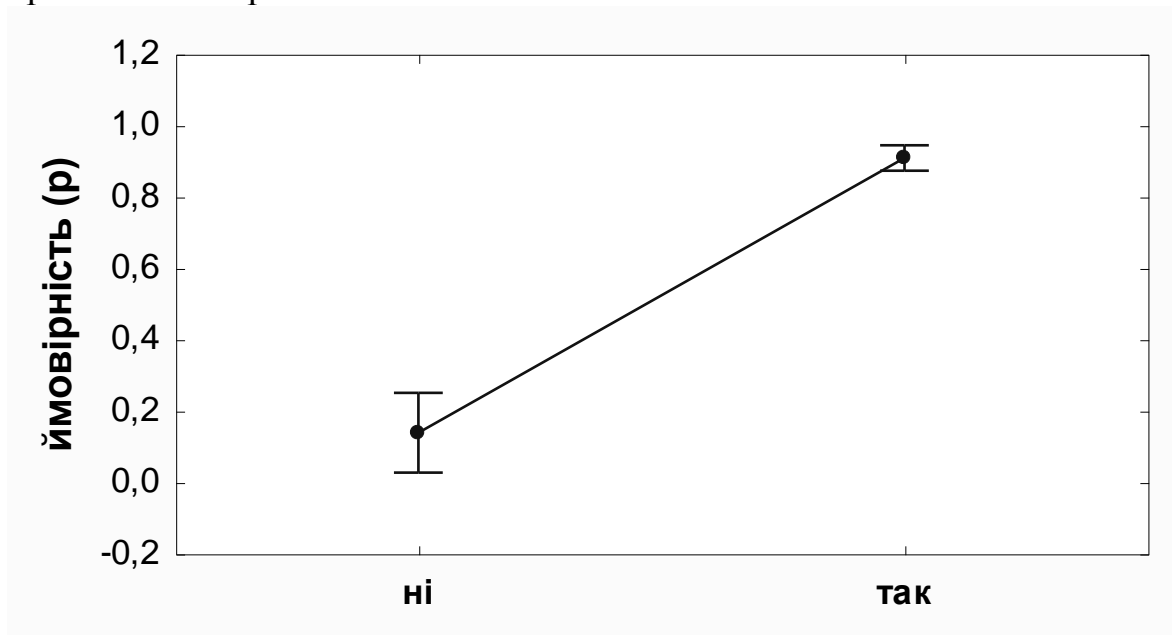


Рис.5.2. Діапазон (95% довірчий інтервал) теоретичних ймовірностей розвитку хронічного бронхіту в групах пацієнтів з відсутністю («ні») і наявністю («так») деформації бронхосудинного рисунку

Практична перевірка ефективності прогнозування ймовірності розвитку хронічного бронхіту за сумарним балом 60 і вище показала високу специфічність (88,9%) і чутливість (100%) запропонованого методу (табл. 5.3).

Деяку можливу тенденцію до гіпердіагностики в даній ситуації, враховуючи профілактичний напрямок щодо хронізації бронхолегеневого процесу у дітей, можна вважати допустимим.

Таблиця 5.3

Перевірка адекватності моделі (сумарний бал більше 60)

Діагноз		Фактично	За моделлю	
			абс.	%
Рецидивуючий бронхіт	Так	27	3	11,1%
	Ні	0	24	88,9%
Хронічний бронхіт	Так	41	41	100,0%
	Ні	0	0	0
Чутливість				100,0%
Специфічність				88,9%
Безпомилковість (точність)				95,6%
Хибна негативна відповідь				0,0%
Хибна позитивна відповідь				11,1%

Цілком зрозуміло, що доступність проведення таких специфічних досліджень, як, наприклад, діагностична ендобронхоскопія та браш-біопсія слизової оболонки бронхів, існує тільки в спеціалізованих пульмонологічних центрах. Тому для застосування подібних моделей на практиці потрібні доступні дані.

Як початковий варіант прогнозування розвитку ХБ, була розглянута прогностична модель 2, де визначається сума балів тільки за клініко-анамнестичними предикторами (табл.5.4).

Адекватність моделі множинної регресії оцінювалась за критерієм Фішера $F=16,31$ ($p<0,001$) і коефіцієнтом детермінації $R^2=0,72$.

Адекватність моделі логістичної регресії оцінювалась за критерієм Хі-квадрат $\chi^2=63,4$ ($p<0,001$), значущість коефіцієнтів регресії (B_0 , B_1) – за критеріями Стюдента і Вальда ($p < 0,001$).

Таблиця 5.4

Результати множинного регресійного аналізу з включенням тільки клініко-анамнестичних предикторів

№		Стандартизован	Коефіцієнти	Коефіц	Б
---	--	----------------	-------------	--------	---

п/п	Предиктор	і коефіцієнти регресії		парціальної кореляції		ієнт важливості Пратта	а л
		β	похибка β	r	p		
1	Стаж хвороби >5 років	0,069	0,076	0,12	0,371	0,04	4
2	ШВЛ в неонатальному анамнезі	0,131	0,077	0,22	0,099	0,03	3
3	Спадковість по ХНЗЛ	0,161	0,081	0,10	0,053	0,10	10
4	Бронхітів на рік >3	0,380	0,084	0,51	0,000	0,34	34
5	Пневмонія з затяжним перебігом в ранньому віці	0,291	0,081	0,43	0,005	0,22	22
6	Активне паління	0,221	0,075	0,36	0,005	0,11	11
7	Деформація грудної клітки	0,089	0,077	0,15	0,252	0,02	2
8	М'язова гіпотонія	0,181	0,081	0,28	0,030	0,11	11

В рівнянні для залежної змінної коефіцієнти регресії були такими: $B_0=9,101$, а $B_1=0,127$. За допомогою даного рівняння були також обчислені теоретичні значення ймовірності деформації бронхосудинного малюнку для кожного пацієнта (рис.5.2.1). Визначено пороговий бал, що дорівнює 46.

Практична перевірка ефективності прогнозування ймовірності розвитку хронічного бронхіту за сумарним балом 46 і вище показала, у порівнянні з першою моделлю, дещо нищу специфічність (85,2% проти 88,9%) і чутливість (97,6% проти 100%) (табл. 5.4).

Недоліком моделі 2 є і більш високий відсоток хибних позитивних відповідей (14,8% проти 11,1%). Але, як скринінговий варіант, на наш погляд, модель може використовуватись на амбулаторному етапі лікарями загальної практики. Це дозволить покращити рівень діагностики та раціональність використання спеціалізованої пульмонологічної допомоги.

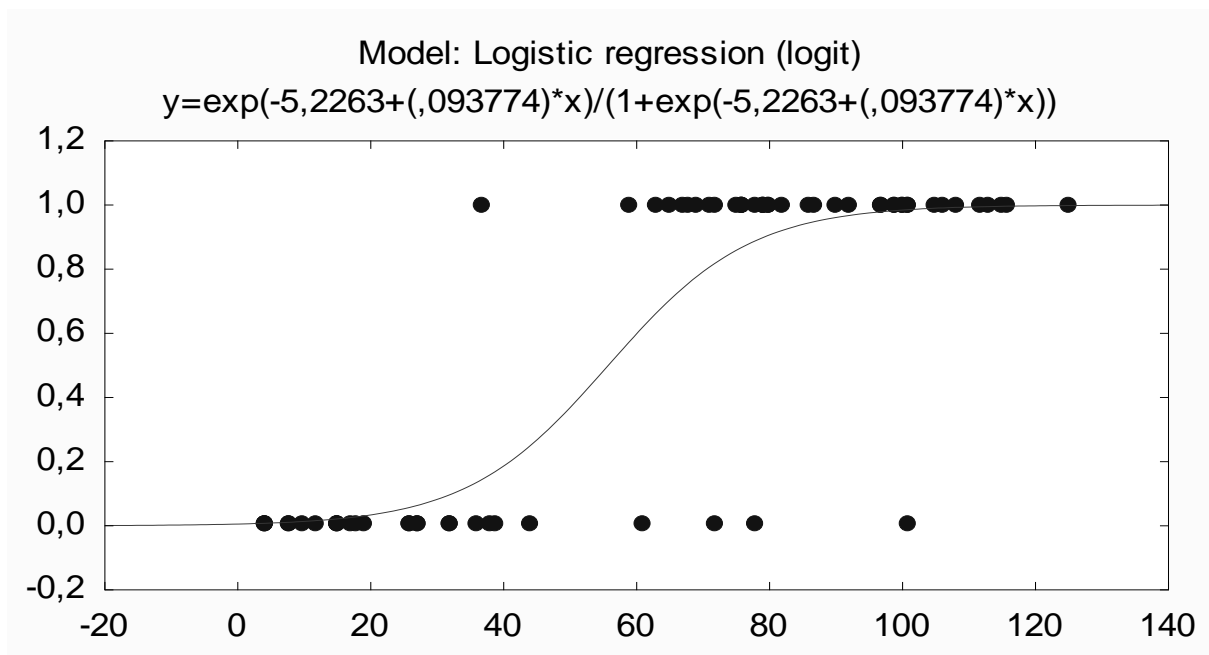


Рис. 5.2.1. Залежність теоретичної ймовірності розвитку хронічного бронхіту від сумарного балу (модель 2)

Таблиця 5.4

Перевірка адекватності моделі з клініко-анамнестичними предикторами (сумарний бал більше 46)

Діагноз		Фактично	За моделлю	
			абс.	%
Рецидивуючий бронхіт	Так	27	4	14,1%
	Ні	0	23	85,2%
Хронічний бронхіт	Так	41	40	97,6%
	Ні	0	0	2,0%
Чутливість				97,6%
Специфічність				85,2%
Безпомилковість (точність)				92,6%
Хибна негативна відповідь				2,4%
Хибна позитивна відповідь				14,8%

Нижче приведено використання розробленої прогностичної шкали для вирішення питання щодо прогнозування ризику розвитку хронічного бронхіту у дитини, яка знаходилась під диспансерним наглядом в міському пульмонологічному центрі.

Клінічний приклад.

Хворий В., 14 років. Із анамнезу життя відомо, що хлопець народився від другої вагітності, других пологів, що проходили фізіологічно. Вага при народженні 3100 г, довжина 50 см. Оцінка по шкалі Апгар 7-8 балів. Період новонародженості проходив без відхилень. Грудне вигодовування було тільки до 2,5 місяців через гіпогалактію у матері.

Алергологічний анамнез: алергічні реакції не спостерігались, щеплення проводились за планом, реакцій не було.

У віці 8 місяців, після контакту з хворим братом, дитина захворіла на ГРВІ, що ускладнилась вираженим інтоксикаційним синдромом та дихальною недостатністю.

За важкістю стану хлопець перебував в соматичному відділенні районної дитячої лікарні (5 днів в реанімаційному відділенні), де діагностували ГРВІ, бронхіоліт. В подальшому дитина хворіла на гострі респіраторні захворювання 4-5 разів на рік. З трьохрічного віку, після початку відвідування дитячого дошкільного закладу, в амбулаторній карті з'явилися обґрунтування діагнозу «гострий бронхіт» (без бронхообструктивних синдромів).

У віці 5 років хлопця, після консультації пульмонолога, було взято на диспансерний облік в міському пульмонологічному центрі з діагнозом «рецидивний бронхіт». Частота рецидивів за останні 3 роки – 3-4 рази на рік.

Сімейний анамнез: у батька – хронічний бронхіт, його стаж тютюнопаління більше 10 років, у 17-річного брата хлопця – хронічний тонзиліт, нейроциркуляторна дистонія, стаж тютюнопаління, зі слів хлопця, 3 роки.

На момент огляду хлопець скаржиться на довготривалий (більше місяця) кашель, що змінюється від сухого до вологого. Мокротиння в незначній кількості, слизове. Крім того періодично турбує слабкість, втомлюваність. Задишка, з його слів, не спостерігалась, але на заняття з фізкультури ходить неохоче, бо «не може» або «важко» виконувати деякі завдання.

При огляді хлопця звертає на себе увагу порушення постаті, м'язова гіпотонія, помірний сколіоз в грудному відділі хребта. Фізичний розвиток диспропорційний за рахунок зниженої ваги. Периферичні лімфатичні вузли під нижньою щелепою збільшені, безболісні, еластичні. Носове дихання без порушень. Піднебінні мигдалини збільшені, рожевого кольору, без патологічних включень.

Грудна клітка астенична, грудина вдавнена. Частота дихання – 22 за хвилину. Над легеньми перкуторно легеневий звук, аускультативно –

жорстке дихання, хрипи одиничні, вологі, більше зліва в нижніх відділах. Тони серця приглушені, ритм правильний, частота серцевих скорочень 74 за хвилину. Живіт - передня черевна стінка гіпотонічна, печінка не збільшена.

Із даних лабораторного та інструментального дослідження (вибірково):

- у загальному аналізі крові – відносний лімфоцитоз;
- хлориди поту 37 мкекв/л;
- TGF- β в сироватці крові 174 нг/мл,
- рівень альфа-1-антитрипсину в сироватці крові 0,83 г/л;
- активність СДГ лімфоцитів крові – 14,7 ум.од;
- загальний рівень IgE-45,7 нг/мл.

За даними спірометрії: ОФВ1=73,4% від норми, ЖЄЛ= 78,9% від норми, після проби з вентоліном ОФВ1=76,1% (тест негативний).

За даними рентгенографії ОГК: розширення та ущільнення коренів бронхів з обох боків, деформація бронхо-судинного рисунку, сплюснення куполу діафрагми; легенева тканина помірної повітряності, інфільтрації немає.

За даними проведеної діагностичної ендобронхоскопії: зниження рухливості трахеї та бронхів, двобічний катаральний ендобронхіт, зліва на поверхні сегментарного бронху в нижній частці легені ділянки з ознаками атрофії. Брашбіопсія не проводилась із-за відсутності згоди батьків хлопця на це дослідження. Проведено заповнення прогностичної таблиці за результатами обстеження. Сума балів дорівнювала 64 (рис.5.3).

Це свідчило про те, що у хлопця, з ймовірністю 95,6%, може бути діагноз хронічного бронхіту та високий рівень формування ХОЗЛ в подальшому.

За комплексною оцінкою стану здоров'я хлопця та результатами проведеного прогнозування була розроблена індивідуальна програма його диспансерного нагляду, визначені основні засоби профілактики загострень бронхіту та розвитку пневмофіброзу (в тому числі включення профілактичних курсів N-ацетилцистеїну та Елькару). Проведено бесіду з батьками щодо можливості створення «чистого» мікроклімату в приміщенні, де мешкає родина, в першу чергу зменшення пасивного впливу тютюнового диму та інших аерополітантів.

Також під час бесіди з підлітком відмічена небезпека для здоров'я від активного та пасивного тютюнопаління на фоні схильності його

легень до незворотних змін, обговорені питання професійної орієнтації хлопця.

Таким чином, на основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних з використанням методів регресійного аналізу була створена зручна, клінічно адаптована шкала, що дозволяє з точністю 95,6% прогнозувати розвиток та діагностувати хронічний бронхіт у дітей та підлітків. Впровадження цих результатів в практичну педіатрію сприяло б поліпшенню діагностики та первинної профілактики цієї патології.

ПІБ

Вік (роки)

Адреса

Дайте відповіді на наступні питання:

1. Стаж хвороби(рецидивуючі бронхіти) більше 5 років	<input checked="" type="checkbox"/> так
2. Перебування на ШВЛ або довга киснева терапія в неонатальному періоді	<input type="checkbox"/> так
3. Спадковість по ХНЗЛ	<input checked="" type="checkbox"/> так
4. Більше 3х бронхітів на рік	<input checked="" type="checkbox"/> так
5. Пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці	<input checked="" type="checkbox"/> так
6. Активне паління	<input checked="" type="checkbox"/> так
7. Наявність задишки	<input type="checkbox"/> так
8. Деформація грудної клітки або сколіоз	<input checked="" type="checkbox"/> так
9. М'язова гіпотонія	<input checked="" type="checkbox"/> так
10. Зниження рухливості стінок трахеї та бронхів при візуальному дослідженні під час бронхоскопії	<input checked="" type="checkbox"/> так
11. Двосторонній ендобронхіт	<input checked="" type="checkbox"/> так
12. Гнійний ендобронхіт	<input type="checkbox"/> так
13. Незворотне зниження FEV1 < 80% від норми	<input checked="" type="checkbox"/> так
14. Зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів (за даними імуноцитохімічного аналізу при браш-біопсії слизової оболонки бронхів)	<input type="checkbox"/> так
15. TGF- β в крові > 100 ng/ml	<input checked="" type="checkbox"/> так
16. Рівень альфа-1-антитрипсину крові \leq 0,8 g/l	<input checked="" type="checkbox"/> так
17. Наявність енергодефіциту за даними рівня СДГ в лімфоцитах крові \leq 16 опт. од.	<input checked="" type="checkbox"/> так

Прогнозування

Розпочати заново

Результат:

Прогнозован високий ризик розвитку
хронічного бронхіту з точністю 95,6%
Кількість балів: 64 з 90

Друк прогнозування

Рис. 5.3. Зразок висновку прогностичного аналізу щодо розвитку ХБ у дитини В., 14 років

5.2. Ефективність застосування N-Ацетилцистеїну для профілактики пневмофіброзу у дітей з хронічними бронхітами

В сучасній респіраторній медицині особливе значення має вивчення механізмів оксидантних та антиоксидантних систем легень при різних патологічних станах. За останні 10 років активно впроваджуються принципи доказової медицини. Такий підхід змінює розуміння лікувальних та діагностичних процесів, що використовуються в повсякденній практиці [276]. В Європі неодноразово проводились мультицентрові дослідження щодо ефективності та безпечності використання N-ацетилцистеїну при довготривалому лікуванні дорослих, хворих на хронічні обструктивні захворювання легень [277-282].

Доведено покращення якості життя та функціональних показників легень у цих хворих [277-279]. Однією з нових областей використання цього препарату є призначення його при легеневих фіброзах різного генезу (О. Г. Чучалін та співавт., 2004).

Особливий інтерес, на наш погляд, має визначення можливості використання N-ацетилцистеїну для профілактики розвитку незворотних змін в бронхах та легенях у дітей та підлітків з рецидивними та хронічними бронхітами.

Раніше нами було підтверджено, що ідентифікація такого цитокератину, як трансформуючий фактор росту (TGF- β), у слизовій оболонці бронхів та підвищення його рівню в крові у дітей з рецидивними бронхітами свідчить про високий ризик розвитку фіброзних процесів в бронхіальній стінці, що є вірогідною ознакою хронічного бронхіту. З літературних даних відомо, що глутатіон регулює активність такого потужного фіброгенного цитокіну як TGF- β [280].

Таким чином, можна було припустити, що підвищення активності глутатіону на поверхні респіраторного епітелію є стратегією, що дозволить підвищити антиоксидантний захист легень та контролювати процес проліферації фібробластів.

На сьогодні саме N-ацетилцистеїн є сучасним лікувальним пульмонологічним препаратом, що має доказану антиоксидантну дію та представляє собою попередник глутатіону (рис.5.4). Нами проведено вивчення ефективності застосування N-ацетилцистеїну у 39 пацієнтів віком від 10 до 18 років з хронічним бронхітом в періоді клінічної ремісії з використанням загальноклінічних, біохімічних та функціональних методів,

в т.ч. визначення методом імуноферментного аналізу рівня сироваткового TGF- β . Пацієнти включались в дослідження при умовах наявності періода ремісії не менш ніж 1 місяця, відсутності супутньої протизапальної та муколітичної терапії, зокрема інгаляційних кортикостероїдів, ереспалу, амброксолу.

Призначався профілактичний курс N-ацетилцистеїну у віковій добовій дозі (дітям до 14 років по 300 мг, 14-18 років по 400 мг на добу перорально протягом 21 дня).

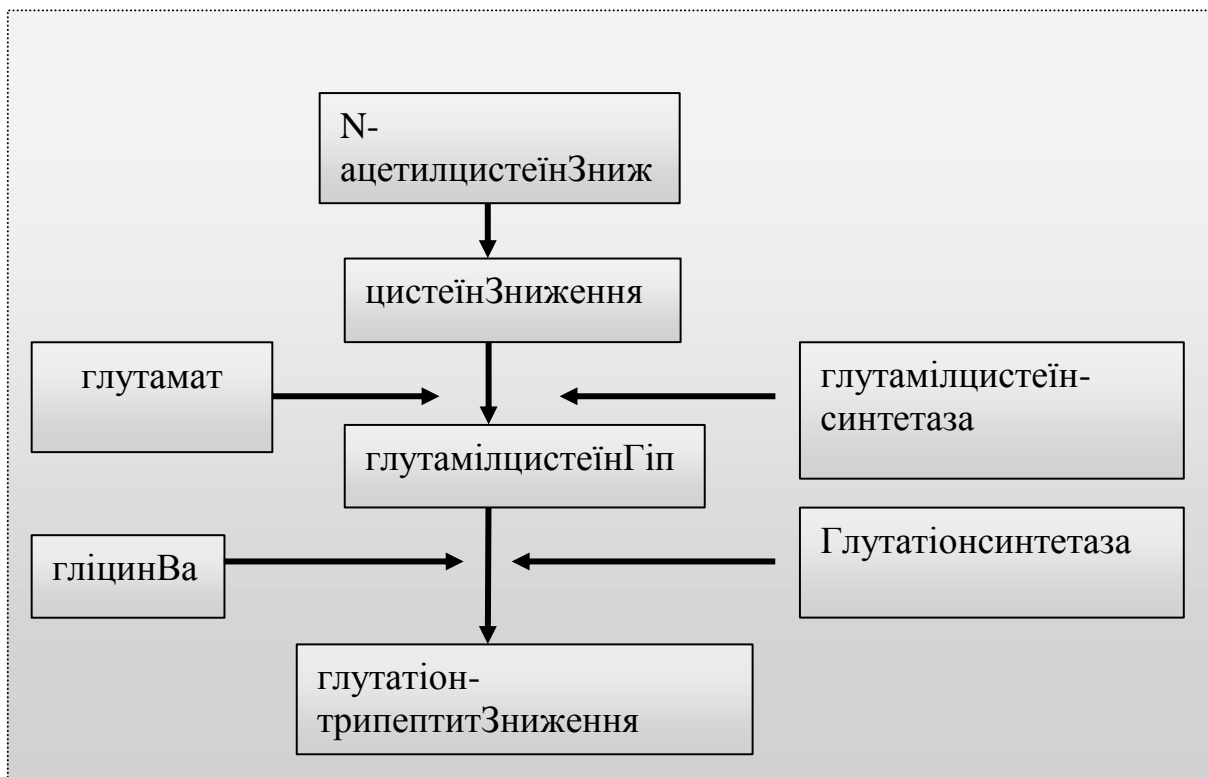
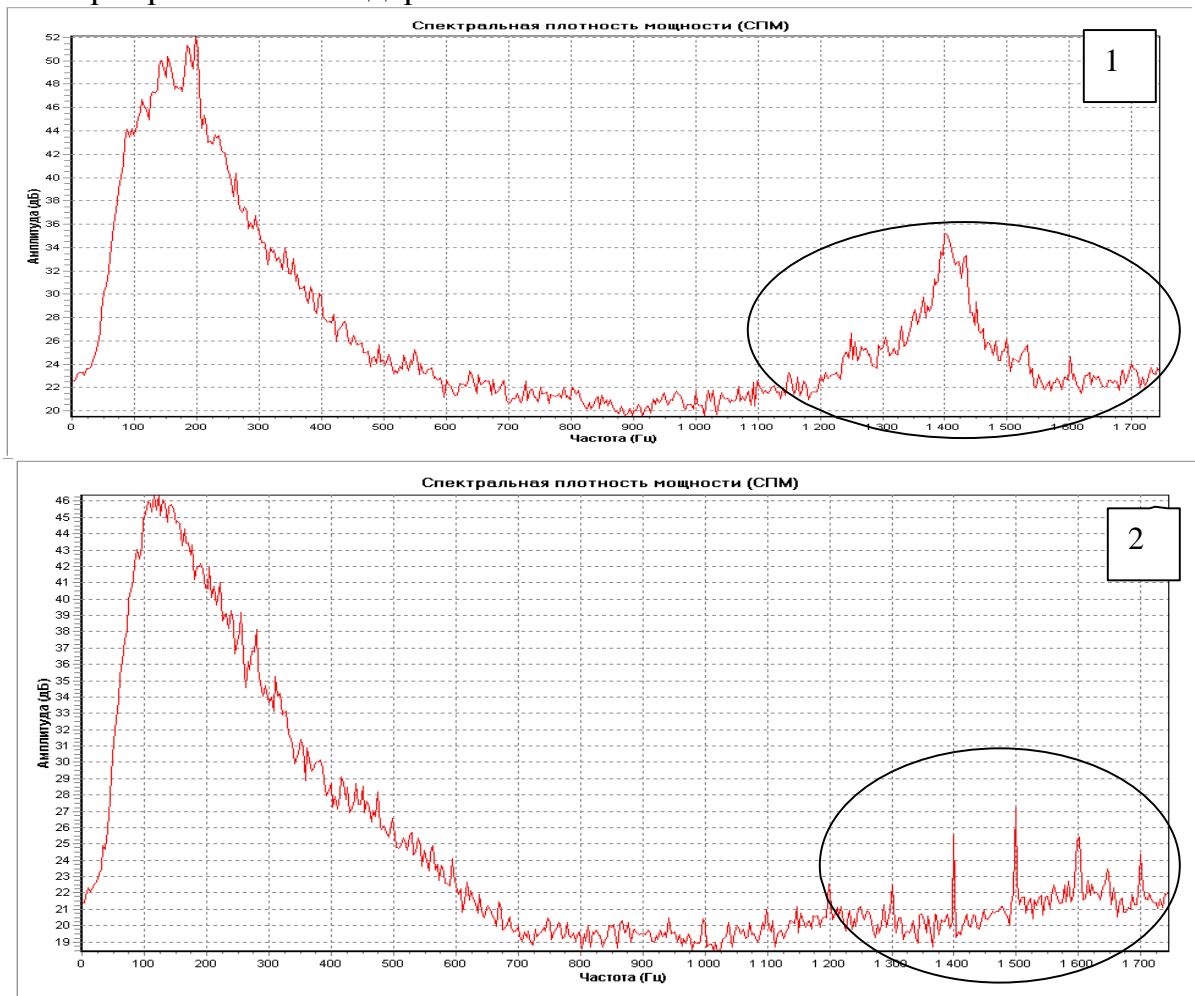


Рис. 5.4. Механізм дії N-ацетилцистеїну в якості попередника глутатіону

Проведено аналіз клінічних симптомів в групі хворих дітей до початку курсу та після його закінчення. Результати аналізу показали, що у всіх пацієнтів відмічалось значне покращення самопочуття. Поява вологого кашлю зафіксована у 12 хворих (30,8%) з полегшенням відходження мокроти, за рахунок зниження її в'язкості – у 31 пацієнта (79,5%). Аускультативно відмічались позитивні зміни у вигляді зменшення або зникнення вологих хрипів над легеньми майже у 80% дітей.

У 3 дітей, що мали в анамнезі стійкі однобічні локальні дрібні вологі хрипи, аускультативна картина при прослуховуванні стетоскопом, на погляд дослідника, не мінялась протягом всього лікування. Але аналіз зареєстрованих спектрограм показав наявність позитивних змін акустичних даних в динаміці.

Нижче, на рис.5.5, приведено дані трьох акустичних досліджень (1-на початку лікування, 2 - через два тижні, 3 – через місяць після лікування). Як наочно видно з рисунку, на першій спектрограмі присутній значний патологічний комплекс С в діапазоні низьких частот, що свідчить про наявність перепон прохідності повітря на рівні дрібних бронхів. На другій спектрограмі цей комплекс змінюється за рахунок зниження амплітуди звукових коливань. На третій спектрограмі патологічні осциляції ледь помітні, що свідчить про значне полегшення прохідності повітря в цьому секторі бронхіального дерева.



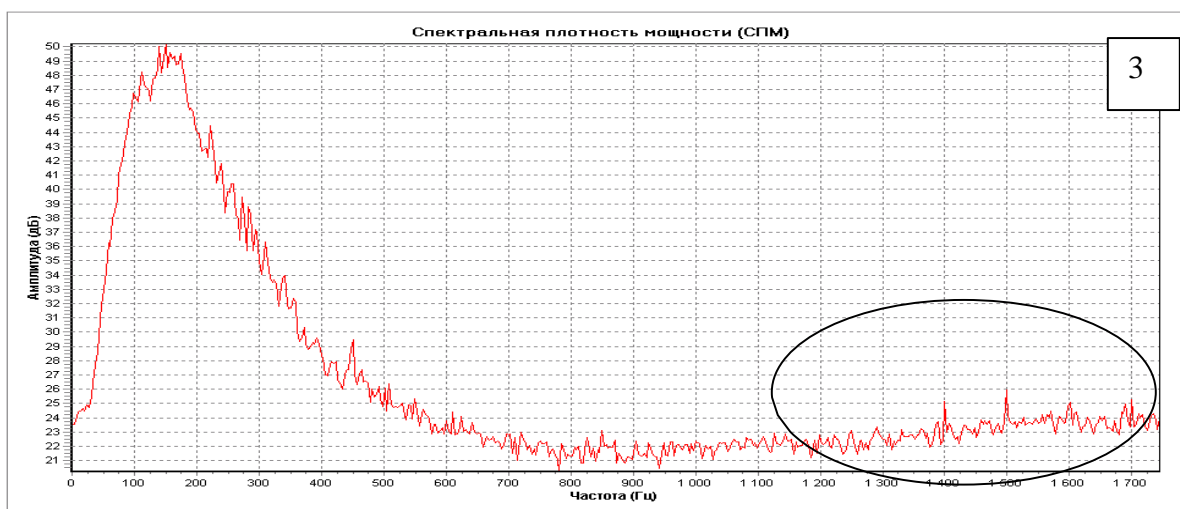


Рис.5.5. Спектрограми дівчини Ч., 16 років, хворої на ХБ, перед початком профілактичного курсу (1), через 2 тижні (2) та через 4 тижні

Отже, даний приклад ще раз свідчить про переваги комп'ютерної реєстрації акустичних феноменів і демонструє їх динамічні зміни, які через стетоскоп зафіксувати неможливо.

Небажані явища, що можуть бути пов'язаними з прийомом N-ацетилцистеїну, у вигляді дисфункцій кишково-шлункового тракту (зокрема нудота після прийому препарату), виникали спорадично лише у 2 дітей (5,1%).

Аналіз середніх показників рівня сироваткового TGF- β до та після курсу показав їх вірогідне зниження (табл. 5.4). Так до прийому препарату рівень сироваткового TGF- β складав $84,7 \pm 8,1$ ng/ml, а після – $66,8 \pm 4,4$ ng/ml ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

Імуноцитохімічні та спірометричні показники в групі обстежених дітей (M \pm m)

Показники	TGF- β (ng/ml)	FEV1 (%)	FVC (%)	MEF 75 (%)	MEF 50 (%)	MEF25 (%)
До прийому препарата, n=39	$84,7 \pm 8,1$	$73,7 \pm 2,8$	$72,7 \pm 2,2$	$83,7 \pm 2,8$	$80,7 \pm 1,9$	$84,5 \pm 2,6$
Після профілак- тичного курсу	$66,8 \pm 4,4^*$	$81,2 \pm 2,7^*$	$79,8 \pm 2,7^*$	$84,4 \pm 2,2$	$86,6 \pm 2,3^*$	$82,9 \pm 2,6$

Примітка. * – $p < 0,05$ в динаміці

Корегуюча дія препарату наочно зображена на діаграмі динаміки показників трансформуючого фактору росту . Як видно, корекція

проходить за рахунок, в першу чергу, дітей з дуже високою активністю (>100 ng/ml) даного цитокератину.

За даними проведеної спірометрії відмічались також позитивні зміни з боку функціональних показників (табл. 5.4, рис. 5.6).

Так, зафіксовано вірогідне ($p < 0,05$) збільшення такого показника як FEV1 після терапії: перед лікуванням – $73,7 \pm 2,8\%$, після курсу – $81,2 \pm 2,7\%$. Крім того визначалось і вірогідне підвищення FVC ($72,7 \pm 2,2\%$ проти $79,8 \pm 2,7\%$) та MEF 50 ($80,7 \pm 1,9\%$ проти $86,6 \pm 2,3\%$).

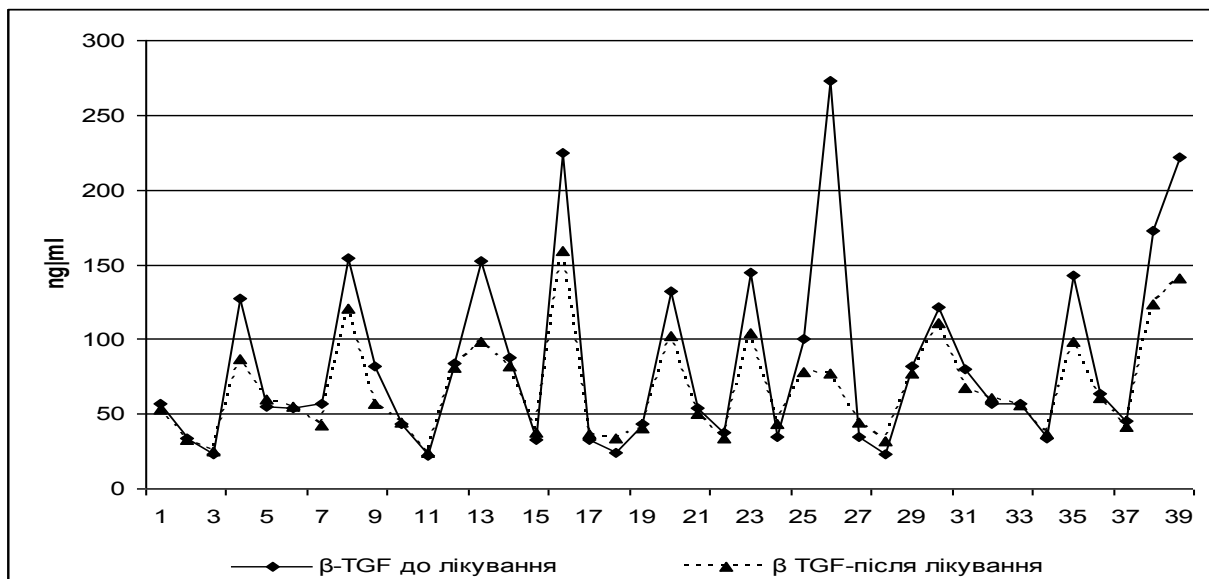


Рис.5.6. Рівень сироваткового TGF- β до та після профілактичного курсу N-ацетилцистеїну в групі хворих на хронічний бронхіт

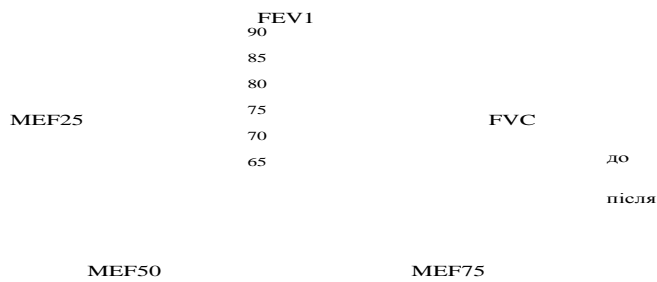


Рис.5.7. Динаміка спірометричних показників в групі хворих дітей на тлі прийому N-ацетилцистеїну

Кореляційний аналіз дозволив виявити від'ємний зв'язок ($r = -0,43$, $p < 0,01$) між рівнем TGF- β та таким спірометричним показником як MEF25 (рис.5.8).

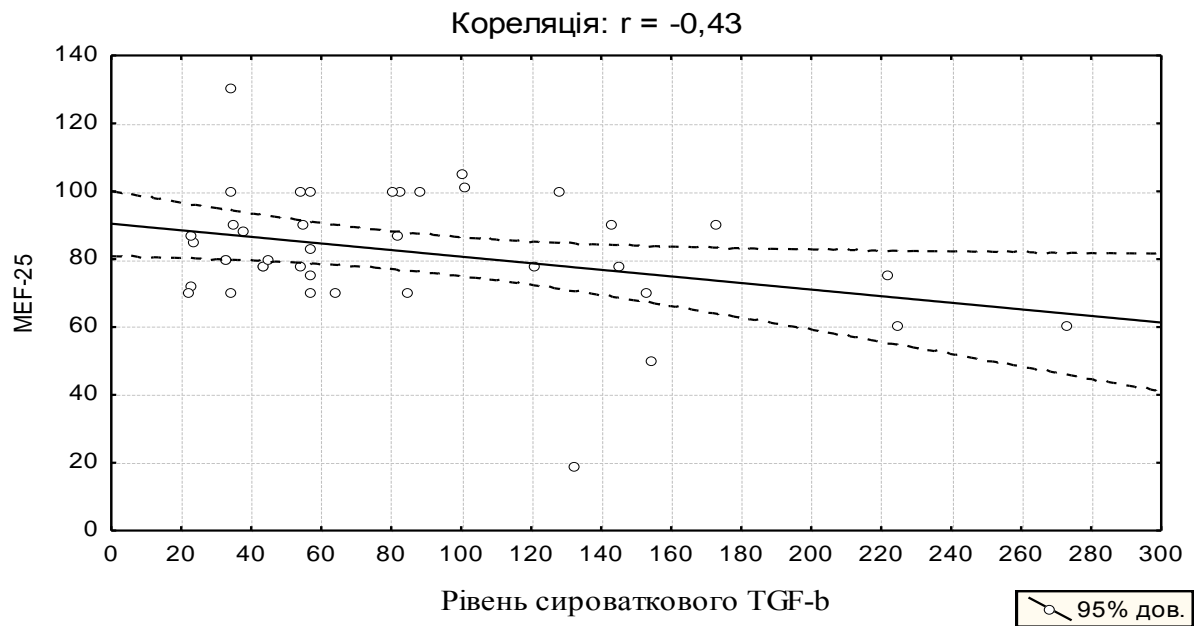


Рис.5.8. Кореляційний зв'язок між рівнем TGF- β та MEF-25 у хворих на ХБ до профілактичного курсу

Це може бути підтвердженням факту більшого ризику формування незворотних змін в бронхах та пневмофіброзу у дітей з підвищеною активністю цього цитокератину [145].

При прийомі N-ацетилцистеїну цей зв'язок 5.9.

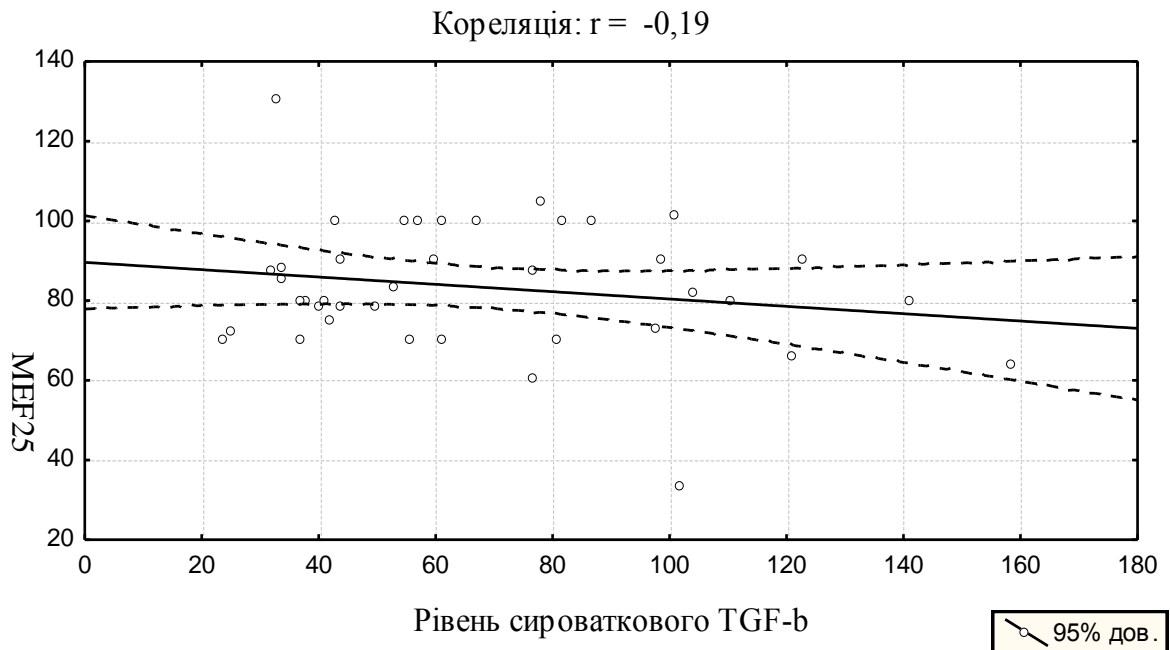


Рис. 5.9. Кореляційний зв'язок між рівнем TGF- β та MEF-25 у хворих на ХБ після профілактичного курсу

Отже, в результаті проведення профілактичного курсу N-ацетилцистеїну серед дітей та підлітків, що хворіють на хронічний бронхіт, отримано позитивний ефект у вигляді покращення загального стану та функціональних показників легень. Доведена коригуюча дія N-ацетилцистеїну на рівень сироваткового TGF- β , що є маркером активності пневмофіброзу. Включення N-ацетилцистеїну в програми лікування загострень (в якості муколітика) та на період противорецидивного лікування (як антиоксиданта та регулятора фібропластичних процесів) у дітей з ознаками хронізації бронхіту та ризиком розвитку пневмофіброзу є науково-обгрунтованим, доцільним та перспективним.

5.3. Корекція порушень метаболічної активності легень у дітей з хронічною бронхолегеневою дисплазією

Як обговорювалось раніше, серед невивчених в етіопатогенезі бронхолегеневої дисплазії на сьогодні є, насамперед, такі питання: які ж особливості морфо-функціонального стану легень впливають на запуск неадекватної репарації або пневмофіброзу та що призводить до незворотних змін в легенях?

Незрілість легень – один із важливих факторів в етіопатогенезі розвитку бронхолегеневої дисплазії у новонароджених дітей після довготривалої та агресивної оксигенотерапії. За даними дослідників у недоношених дітей має місце низька активність антиоксидантного захисту легень, дефіцит антипротеаз та відносна адренкортикальна недостатність [158]. Ці особливості є основними в зрозумінні того, чому так важко контролювати запалення у дітей з БЛД. Активні форми кисню (АФК) викликають значне ушкодження легень за рахунок інактивації різних ферментних систем, в тому числі інгібіторів протеаз і сурфактанту. Є дані про вплив АФК на роз'єднання процесів окиснення та фосфорилування в мітохондріях, що призводить до енергодефіциту клітин (А.Н. Jobe, 2001, Р. N. Dekhuijzen, 2004). Одним з основних факторів, що призводить до фіброзу легень, є трансформуючий фактор росту β (TGF- β), за деякими авторами вміст його в легенях дітей з БЛД підвищений (А. Хаубет та співав., 2003). АФК може впливати на активність TGF- β і запускати фіброгенез.

За нашими спостереженнями та даними інших дослідників, є діти з різною чутливістю до дії кисню та ШВЛ. Тільки чверть дітей, при майже однакових умовах реанімаційної допомоги, формують БЛД. Ймовірно таки існує спадкова схильність до розвитку БЛД, але механізми підвищеної або зниженої активності до ремоделінгу бронхів ще не до кінця вивчено. Пошук нових засобів профілактики ремоделінгу бронхів у дітей з БЛД допоможе знизити інвалідизацію та підвищити якість життя дітей з даною патологією. В педіатричній пульмонології, інтенсивно розвивається метаболічний напрямок терапії (Є. І. Юлиш, О. Є. Абатуров, 2008). В цьому плані важливі препарати ліпосомальної дії, а саме ліпін, який має антигіпоксичні, метаболічні властивості; нормалізує процеси тканинного дихання, функціональну активність ендотеліальних клітин; поліпшує реологічні властивості крові; інгібує процеси ПОЛ і має мембранопротекторний ефект [283]. Отже метою даного фрагменту нашого дослідження було визначення ефективності інгаляцій ліпіну у дітей з хронічною БЛД на рівень антитрипсину, фактору росту TGF- β та мітохондріальних ферментів. Проведено клініко-анамнестичне, інструментальне та імуноцитохімічне обстеження 16 дітей віком від 1 до 3 років, що страждають на БЛД в хронічній стадії. Ліпін призначали в

дозі 10-15 мг/кг на одну інгаляцію 1 раз на день протягом 10 днів. Для проведення інгаляцій використовували ультразвуковий інгалятор.

Імуноцитохімічне дослідження показало, що рівень сироваткового TGF- β склав $78,58 \pm 12,87$ ng/ml.

Серед обстежених дітей можна було виділити групу ризику по розвитку пневмосклерозу, коли рівень сироваткового TGF- β виходив за межі середніх значень в групі більш ніж на $+1 \sigma$ (4 дитини, 25 % від всіх хворих). В цілому, показники альфа-1-антитрипсину мали середні значення $1,06 \pm 0,09$ g/l, що не виходить за межі відносної норми (0,8-2,0 g/l). Але в цій групі були і діти з дефіцитом ферменту ($<0,8$ g/l). Діаграма розмаху значень альфа-1-антитрипсину в групі дітей з БЛД до лікування представлена на рис.5.10.

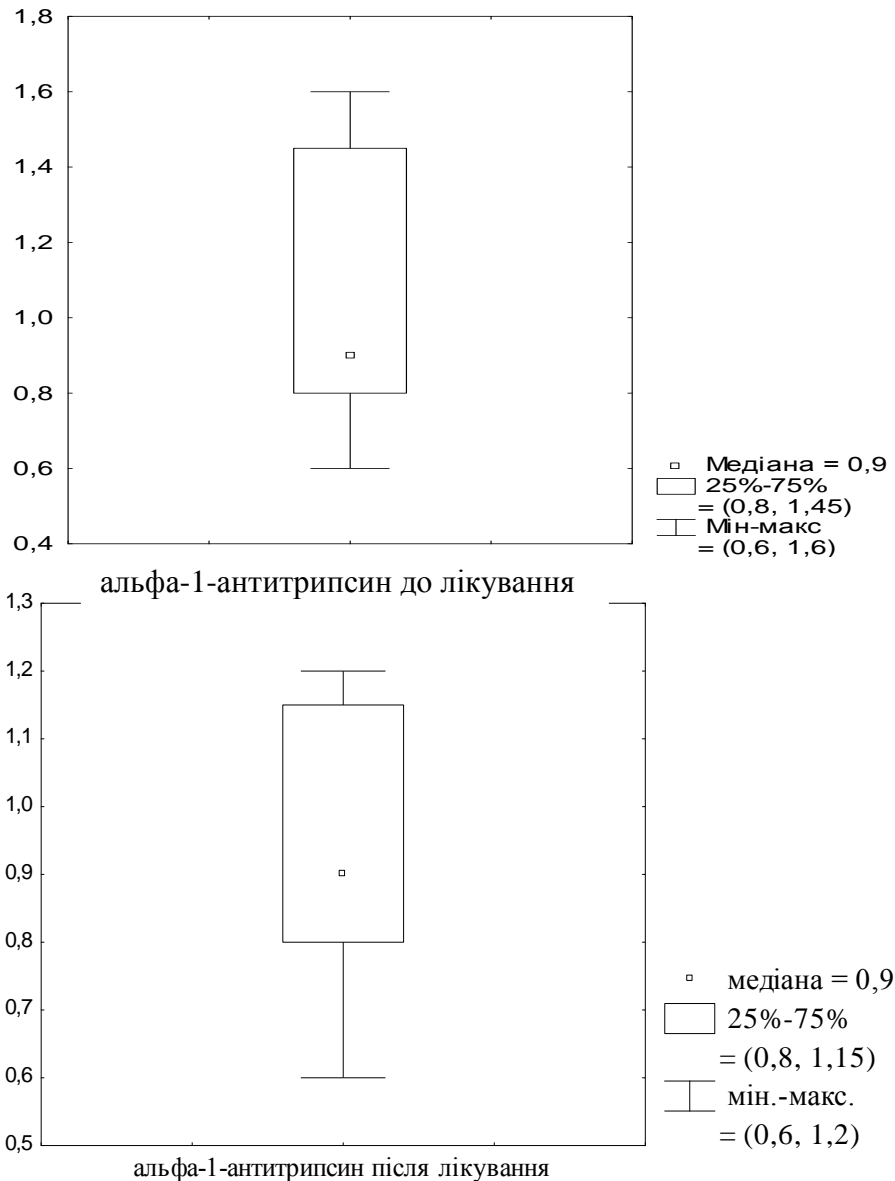


Рис.5.10. Діаграма розмаху значень сироваткового альфа-1-антитрипсину в групі дітей з хронічною БЛД до та після курсу ліпіну

Активність СДГ в лімфоцитах крові склала $10,7 \pm 0,52$ опт. од. Цей показник у дітей з БЛД був вірогідно нижчим в порівнянні з віковою нормою (15,4-18,4 опт.од., $p < 0,05$), та виходив за межу -3σ , за даними сигмальних шкал оцінки активності мітохондріальних ферментів (В. С. Сухорукова та співав., 2000) [26]. Кореляційний аналіз показав наявність кореляційного зв'язку між обтяженою по ХНЗЛ спадковістю та кількістю бронхообструкцій ($r = 0,50$, $p < 0,05$), рівнем сироваткового TGF- β ($r = 0,51$, $p < 0,05$). Рівень альфа-1-антитрипсину мав від'ємний ($r = -0,54$,

$p < 0,05$) взаємозв'язок з наявністю тахіпноє та гіперінфляцією легень ($r = -0,56$, $p < 0,05$) за даними рентгенограми. Порівняльний аналіз ефективності терапії ліпіном показав (табл. 5.5), що середній рівень сироваткового TGF- β мав тільки тенденцію до зниження після лікування ($78,58 \pm 12,88$ ng/ml проти $71,6 \pm 10,6$ ng/ml відповідно, $p > 0,05$).

Таблиця 5.5

Динаміка показників крові у дітей з БЛД до та після інгаляційного курсу ліпіну

Показники (n=16)	До курсу лікування, (M \pm m)	Після курсу лікування, (M \pm m)	p
TGF- β (ng/ml)	78,58 \pm 12,88	71,60 \pm 10,60	>0,05
альфа-1-антитрипсин (g/l)	1,064 \pm 0,03	0,95 \pm 0,05	<0,05
СДГ лімфоцитів крові (опт./од.)	10,07 \pm 0,32	11,01 \pm 0,30	<0,05
p O ₂ крові (%)	95,12 \pm 0,27	96,56 \pm 0,18	<0,001

З рис. 5.11 наглядно, на прикладі динаміки TGF- β , видно коригуючу дію препарату, а саме - зменшення показників у дітей з високою (>100 ng/ml) активністю фактора.

Середній рівень альфа-1-антитрипсину після лікування мав вірогідні від'ємності від середніх значень цих показників до курсу лікування ($0,95 \pm 0,05$ g/l проти $1,064 \pm 0,03$ g/l, $p < 0,05$, табл. 5.5).

Не спостерігалось збільшення показників цього ферменту у хворих з низькими рівнями, що свідчить про стійкі порушення гомеостазу в системі протеази-антипротеази в бік зниження антипротеаз, або причиною може бути вроджений дефіцит. У дітей з підвищеними (ймовірно за рахунок стану напруження в системі) рівнями відносно середніх значень у групі, відмічалась нормалізація показників (рис.5.11).

Що стосується середньої активності СДГ лімфоцитів крові в групі обстеження, то спостерігалось її вірогідне підвищення з $10,07 \pm 0,32$ опт.од. до $11,01 \pm 0,30$ опт.од. ($p < 0,05$).

Результати досліджень стверджують ефективну позитивну дію курсу ліпіну у дітей з хронічною БЛД на ці показники. Після лікувального курсу підвищився і енергетичний потенціал лімфоцитів. Що стосується альфа-1-антитрипсину, то середнє значення його в групі знизилось за рахунок зменшення активності у дітей з

високими показниками, але корекції дефіциту цього ферменту не відбулось. Отже, ліпін може використовуватись в програмі реабілітації дітей, які страждають на БЛД, з метою профілактики розвитку енергодефіцитного стану. Таким чином, діти, що страждають на БЛД, мають метаболічні розлади активності легень у вигляді підвищення рівня фактору росту TGF- β у сироватці крові або зниження альфа-1-антитрипсину, що є ознакою підвищеної чутливості до агресивної дії АФК та може сприяти розвитку ремоделінгу бронхів, пневмофіброзу. Препарат Ліпін, який має метаболічну дію, може використовуватись в групі дітей з БЛД для профілактики розвитку енергодефіциту, хронічного запалення та пневмофіброзу.



Рис. 5.11. Динаміка рівня сироваткового TGF- β у дітей з БЛД на тлі лікування ліпіном

Включення його в програму реабілітації дітей, що зазнали впливу довготривалої оксигенотерапії в неонатальному періоді, а також препаратів з антиоксидантною та антисклеротичною дією є перспективним для ранньої профілактики незворотних процесів в бронхах та профілактики інвалідизації.

5.4. Ефективність корекції енергометаболічних порушень у дітей з хронічним бронхітом

Згідно з сучасними уявленнями з позицій доказової медицини для корекції цитоенергетичної недостатності найбільш ефективним є призначення препаратів, компоненти яких впливають на різні етапи енергообміну, значно ефективніші окремо взятих препаратів (В.С.Сухоуков і співавт., 2002р.).

У цьому зв'язку в комплекс терапії включають, як правило, групу препаратів, які, по-перше, переносять електрони в дихальному ланцюгу (коензим Q10, цитомак - цитохром С, вітаміни К1 и К3), по-друге, кофактори енергообміну (карнітин, біотин, ліпоєва кислота, вітаміни РР, В₁, В₂), по-третє, лікарські препарати, що зменшують ступінь лактатацидозу (дімефосфон) і, нарешті, антиоксиданти (вітаміни С, Е, А).

Враховуючи встановлену значну частоту та характер порушень енергометаболічного статусу у дітей з хронічним бронхітом, коригуюча терапія включала поєднання препаратів «Кардонат» і «Коензиму Q₁₀» (убіхінон).

Розглядаючи характеристику цих лікарських препаратів, слід відзначити, що кардонат є першим вітчизняним анаболічним поліпротектором виробництва Вінницького фармацевтичного підприємства «СперкоУкраїна». Він являє собою комбінований препарат, дія якого обумовлена синергічними ефектами компонентів, що входять до його складу. Одна капсула кардонату містить 100 мг L-карнітину, 50 мг лізіну, 50 мг кокарбоксілази (коферментної форми тіаміну - вітаміну В₁), 50 мг піридоксаль-5-фосфату (коферментної форми піридоксину - вітаміну В₆) та 1 мг кобабаміду (коферментної форми ціанокобаламіну – вітаміну В₁₂). При цьому високий метаболічний потенціал коферментних складових кардонату зумовлений їх високою біологічною активністю, виключаючою, на відміну від прототипів, зокрема вітамінів групи В, необхідність попередньої біотрансформації в клітинах печінки. У цьому зв'язку сполучення в одному препараті лікувальних властивостей незамінних амінокислот і коферментів сприяють взаємному потенціюванню їх лікувальних ефектів.

Оцінюючи складові даного препарату, окремо слід констатувати, що L-карнітин – триметиламонієва (бетаїнова) речовина γ-аміно-β-

гідроксимаєляної кислоти відноситься до препаратів з анаболічною дією, синтезується в печінці, нирках та мозковій тканині з амінокислот лізину та метіоніну за участю заліза і аскорбінової кислоти, в плазмі крові присутній у вільній і в формі ацетилкарнітинових ефірів. Карнітин є визначаючим кофактором та регулятором метаболізму жирних кислот в серці, печінці та скелетній мускулатурі, єдиним переносником довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії, де відбувається їх β -окислення до ацетил-КоА, який є субстратом для утворення АТФ в циклі Кребса. L-карнітин сприяє виділенню з цитоплазми метаболітів і токсичних речовин, покращує метаболічні процеси, в умовах нормального кисневого забезпечення переводить метаболізм клітин на окислення жирних кислот як найбільш енергоємного субстрату. В умовах гіпоксії L-карнітин виводить токсичні метаболіти жирних кислот з мітохондрій, переводячи метаболізм клітин на окислення глюкози, сприяючи, таким чином, антигіпоксичну дію; підвищує працездатність, апетит, прискорює зріст, сприяє збільшенню маси тіла при гіпотрофії, знижує функціональну активність щитоподібної залози, сприяє нормалізації основного обміну при гіпертіреозі.

В дослідженнях встановлено, що карнітин дає кардіопротекторну, а також нейро- та гепатопротекторну дію, сприяє зменшенню виразності ішемії міокарда та обмеженню зони інфаркту, покращує процеси передачі нервового імпульсу в синапсах та аксонах шляхом підвищення синтезу холіну та ацетилхоліну, глутамінової кислоти, знижує концентрацію аміаку в нервовій тканині, стимулює клітинний імунітет. Карнітин також проявляє антикетогенну дію, знижуючи продукцію кетонових тіл з вищих жирних кислот.

Лізін, який входить до складу кардонату, є незамінною амінокислотою, що приймає участь у всіх процесах асиміляції та росту, стимулює мітоз клітин, сприяє осифікації та ін.

Третій компонент препарату – кобамамід (коензим вітаміну B₁₂) має анаболічну активність, активує обмін вуглеводів, білків та ліпідів, приймає участь в синтезі лабільних метильних груп, холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот, креатину, сприяє накопиченню в еритроцитах сполук з сульфгідрильними групами. В якості фактору росту даний коензим стимулює функцію кісткового мозку, що необхідно для нормобластного еритропоезу.

Кардонат дітям з хронічним бронхітом призначали по 1-2 капсули на добу (залежно від віку). При цьому хворим до 10-річного віку вміст капсули попередньо розчиняли в 50 – 100 мл фруктового соку або солодкої води. Курс лікування склав 45 днів.

Вибір другого комбінованого препарату коензиму Q10 для дітей з хронічним бронхітом також не випадковий, так як він є найважливішим елементом синтезу біохімічних носіїв енергії – молекул АТФ. Постійна присутність цієї природної речовини в клітинах людини в достатній кількості є абсолютно необхідною. Слід зауважити, що дефіцит коензиму Q10, рівний 25%, є передумовою розвитку багатьох захворювань, а 75-відсотковий дефіцит – несумісний з життям [114, 199]. Встановлено, що коензим Q10 відновлює та підтримує енергетичний обмін в серцевому м'язі та стінці коронарних судин, контролює та знижує підвищений артеріальний тиск, попереджає розвиток ішемічної хвороби серця, коронарного артеріотромбозу, інфаркту міокарда.

До складу однієї капсули препарату, поряд з коензимом Q10 (30мг), входить вітамін Є (натуральні токоферолі - 30 МО) та рисова олія, яка містить токотриєноли та гама-оризанол. Препарат коензим Q10 призначали з розрахунку по 1 – 2 капсули (в залежності від віку) на добу протягом півтори місяця.

Оцінка ефективності проведеної корекції разом з динамікою клінічних проявів основного захворювання (кардіалгії, задишка при фізичному навантаженні, приглушеність серцевих тонів) та вивченням енергометаболічного та морфофункціонального стану серцево-судинної системи включало повторне дослідження активності основних ферментів циклу Кребса: сукцинатдегідрогенази (СДГ), гліцерофосфатдегідрогенази (ГФДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ). Як показує накопичений практичний досвід, метод оцінки мітохондріальної недостатності за даними вивчення ферментативної активності в процесі терапії є високоінформативним та високочутливим, так як дозволяє вже скоро після призначення енерготропного препарату зробити висновок про його ефективність та прогнозувати результат лікування в цілому.

З метою отримання доказових даних було проведено контрольоване рандомізоване терапевтичне випробування. Рандомізація здійснювалась методом послідовних номерів з використанням таблиці випадкових чисел (А.Н.Зосимов, Л.К.Пархоменко, 2008) і показала, що до проведення корекції не відзначалося вірогідних відмінностей середніх значень активності ферментів та їх дисперсій між основною групою порівняння ($P > 0,05$).

Більш коректну оцінку лікувального ефекту дає показник ефективності терапії – ПЕТ який визначається за формулою:

$$\text{ПЕТ} = \frac{t \text{ до} - t \text{ після}}{t \text{ до}} \times 100\%,$$

де t до – величина t – критерію, враховуюча ступінь відхилення значень показника від нормативу до лікування; t після – величина t – критерію, враховуюча ступінь відхилення значень показника від нормативу після лікування. Аналогічна формула використовується для оцінки лікувального ефекту при порівнянні відносних показників (частот), але замість t – критерію використовується величина ϕ – критерію Фішера.

При цьому за допомогою ПЕТ можна оцінити терапевтичний ефект не тільки за кожним з показників окремо, але й одержати інтегральну оцінку за всім комплексом показників.

Комплексна оцінка лікувальної дії традиційної терапії представлена на рис.5.12, з якого видно, що інтегральний показник ПЕТ склав 44,8%, проте, незважаючи на наявність позитивного ефекту, повної нормалізації енергетичного статусу не відзначено ($t = 2,38$; $P < 0,05$).

При визначенні ПЕТ якісних параметрів гранул встановлено, що міра нормалізації морфологічної топології гранул виявилася незначною та коливалась від 14,8% для зниження середньої оптичної щільності гранул до 23,2% для дисбалансу гранул СДГ і ЛДГ. Комплексна оцінка ПЕТ всіх параметрів за допомогою ϕ - критерію показала (рис.5.13) незначний ефект традиційного лікування (ПЕТ=19,2%), який в 2,3 рази поступався такому активності мітохондріальних ферментів (44,8%). З цього виходить, що в процесі традиційної терапії в більшому ступені відбувається нормалізація функціональної активності дегідрогеназ, ніж морфометричні характеристики гранул.

Разом з поліпшенням кількісних та якісних показників мітохондріальної енергетики виявлена тенденція до позитивної динаміки основних клінічних симптомів та функціональних параметрів серцево-судинної системи ($P > 0,05$).

Таким чином, традиційна терапія викликає послаблення проявів запального процесу в бронхах, другорядно сприяє деякому послабленню перенапруження активності мітохондріальних дегідрогеназ.

Однак цього виявляється недостатньо як для нормалізації активності дегідрогеназ та їх патоморфологічної топології, так і зворотнього розвитку клінічної симптоматології та порушень функціонального стану серцево-судинної системи.

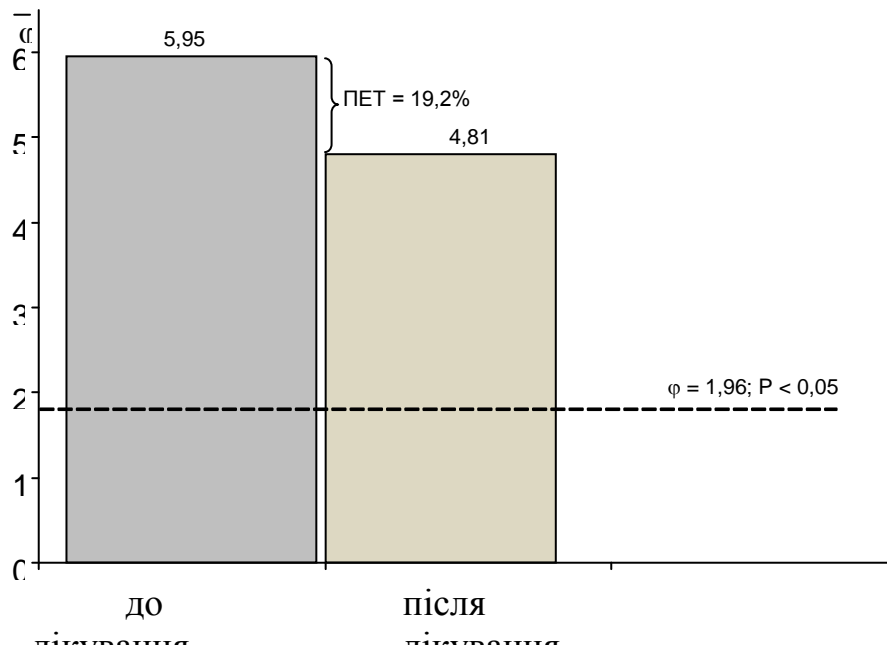


Рис. 5.13. Комплексна оцінка ступеню відхилення від нормативу якісних параметрів гранул ферментів у дітей з первинним хронічним бронхітом до та після традиційної терапії

Водночас призначення додаткової корекції зумовило вірогідну позитивну динаміку з боку активності мітохондріальних дегідрогеназ, яка проявилась у підвищенні активності СДГ на 3,6% ($P < 0,05$) і α -ГФДГ на 11,4% ($P < 0,001$) і зниженні активності ЛДГ на 5,6% ($P < 0,001$). При цьому слід відзначити, що після проведеного лікування відбулася повна нормалізація активності всіх дегідрогеназ та їх значення не відрізнялись від нормативу ($P > 0,05$), в той час як в групі порівняння (хворі, що одержували традиційну терапію) встановлена нормалізація активності лише ЛДГ. Отже, додаткова корекція дає більш значимий ефект, направлений на відновлення активності мітохондріальних ферментів. Математичним підтвердженням вищесказаного може служити співставлення ПЕТ в групах хворих.

Крім ЛДГ, активність якої нормалізувалась в обох групах (ПЕТ = 47,1%), за останніми ферментами виявлена перевага додаткової корекції. Так терапевтичний ефект для нормалізації активності СДГ в основній групі (ПЕТ = 77,4%) в 4 рази перевищував такий в контрольній групі (ПЕТ = 19,2%), для α -ГФДГ – в 1,7 рази (ПЕТ = 95,2% і 55,2% відповідно).

Особливо чітко різниця між порівнюваними видами лікування проявляє при комплексній оцінці ПЕТ для всієї сукупності дегідрогеназ

(рис. 5.14). Очевидно, що, якщо при традиційному лікуванні ПЕТ = 44,8%, то при додатковій корекції він зріс майже в 2 рази і склав 82,8% (рис.5.14).

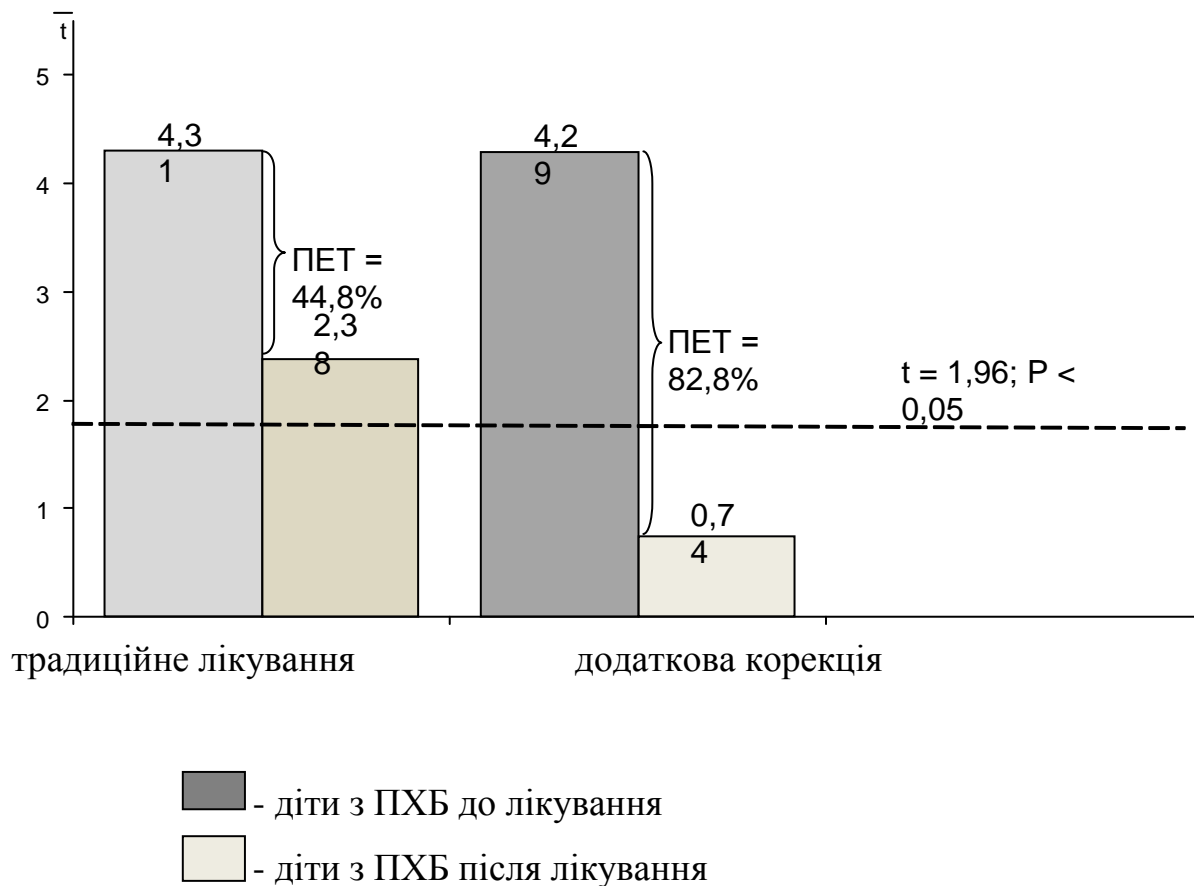


Рис.5.14. Комплексна оцінка ступеню відхилення від нормативу активності мітохондріальних дегідрогеназ у дітей з первинним хронічним бронхітом до та після лікування.

При цьому звертає на себе увагу, що при традиційному лікуванні після проведеного курсу терапії повної нормалізації активності дегідрогеназ не відбулося ($t = 2,38$; $P < 0,05$), в той час як в основній групі встановлена повна нормалізація активності мітохондріальних ферментів ($t = 0,74$; $P > 0,05$). Таким чином, призначення метаболічної терапії у дітей з ПХБ дає очевидний додатковий ефект, спрямований на усунення мітохондріальної енергетичної недостатності в порівнянні з групою хворих, які отримували традиційне лікування. Що стосується динаміки якісних параметрів гранул ферментів під впливом додаткової корекції, то в більшості з них відзначена тенденція до їх нормалізації. При цьому встановлено зниження частоти реєстрації кластерів в 1,6 рази ($P > 0,05$), дисбалансу гранул СДГ і ЛДГ – в 1,4 рази ($P > 0,05$), патологічного

розподілу гранул в клітині – в 1,7 рази ($P > 0,05$), зміна форми і розмірів гранул – в 1,6 рази ($P > 0,05$), зниження середньої оптичної щільності гранул – в 1,5 рази ($P > 0,05$).

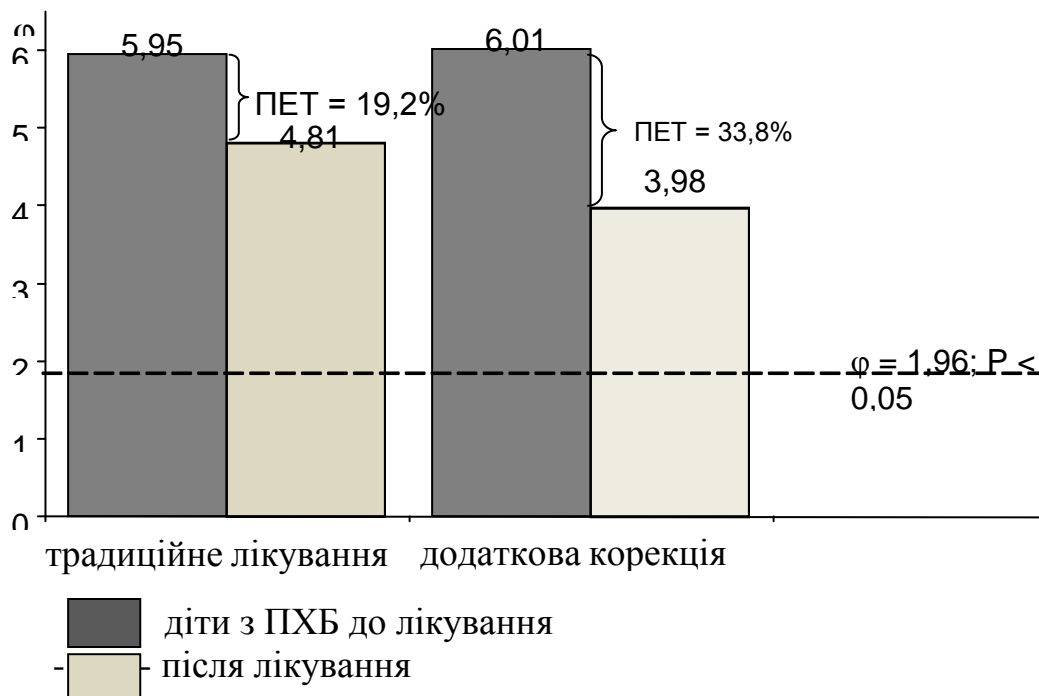


Рис. 5.15. Комплексна оцінка міри відхилення від нормативу якісних параметрів гранул ферментів у дітей з первинним хронічним бронхітом до та після лікування.

Вищезазначені тенденції за окремими параметрами призводили до достовірного кумулятивного ефекту зі зниженням частоти реєстрації сукупних змін в 1,9 рази ($P < 0,05$), в той час як у групі порівняння відзначена лише незначна (в 1,14 рази; $P > 0,05$) тенденція до їх зниження, що відобразилось і на значеннях ПЕТ в групах обстежуваних хворих.

Якщо в групі порівняння значення ПЕТ коливались в межах 14,8% - 23,2%, то в основній групі хворих (що одержували додаткову корекцію) – в межах 25,0% - 39,3%. Звідси виходить, що наймінімальніший терапевтичний ефект в основній групі (ПЕТ = 25,0%) виявився вищим від максимального ефекту в групі порівняння (ПЕТ = 23,2%). Одержані дані вказують на більш важливу лікувальну дію додаткової корекції, направленої на видалення патологічної топології ферментів в мітохондріях.

При співставленні комплексної оцінки ПЕТ в групах для всіх якісних параметрів гранул ферментів виявлено (рис.5.15), що в цілому при додатковій корекції одержано (ПЕТ = 33,8%) більш вагомий (в 1,8 рази)

терапевтичний ефект, ніж при традиційному лікуванні (ПЕТ = 19,2%). Однак, незважаючи на одержану додаткову ефективність від проведення метаболічної терапії, після лікування частота топологічних порушень гранул ферментів достовірно перевищує таку здорових дітей ($\phi = 3,98$; $P < 0,001$).

Це свідчить про те, що відновлення функціональної активності мітохондріальних дегідрогеназ під впливом метаболічної терапії виявляється недостатнім для корекції топологічних характеристик розподілу ферментів у мітохондріях. Це, в свою чергу, свідчить про відсутність повноцінного відновлення ферментного статусу навіть після проведення додаткової корекції, що, очевидно, передбачає або повторення курсів терапії, або ж продовження основного курсу лікування. Відзначені аспекти вимагають подальших наукових досліджень. Разом з поліпшенням мітохондріального енергетичного гомеостазу під впливом додаткової корекції виявлена позитивна динаміка з боку основних клінічних симптомів і параметрів функціонального стану серцево-судинної системи. При цьому відзначено зменшення частоти проявів кардіалгії в 3,0 рази ($P > 0,05$), задишки – в 2 рази ($P > 0,05$), послаблення серцевих тонів – в 1,5 рази ($P > 0,05$), порушення провідності в 1,5 рази ($P > 0,05$), порушення реполяризації шлуночків в 1,7 рази ($P > 0,05$), перевантаження правого серця в 1,7 рази ($P > 0,05$), підвищення швидкісних показників кровотоку в легеневій артерії – в 2,2 рази ($P < 0,05$) та підвищення тиску в легеневій артерії в 2 рази ($P > 0,05$). При комплексній оцінці міри динаміки клінічної симптоматології і характеристик функціонального стану серцево-судинної системи під впливом лікування в основній групі та групі порівняння встановлено (рис.5.16), що в цілому ступінь регресії патологічних симптомів при використанні додаткової корекції ($\phi = 1,44$) в 2,2 рази перевищував такий при традиційній терапії ($\phi = 0,66$). Одержані результати свідчать про залежність між значеннями терапевтичного ефекту додаткової корекції для нормалізації мітохондріальної енергетики, клінічної симптоматики і функціонального стану серцево-судинної системи. Аналіз ефективності традиційної терапії показав відсутність вірогідної динаміки з боку активності мітохондріальних ферментів ($P > 0,05$). Всі вивчені нами показники виявили лише тенденцію до нормалізації. Підтвердженням сказаного служать встановлені значення ПЕТ.

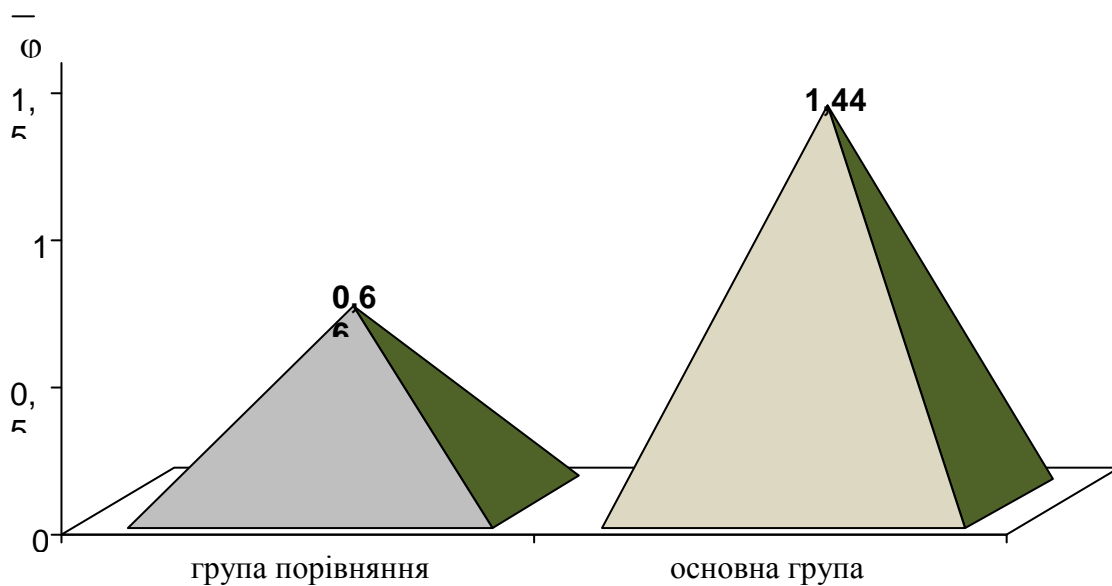


Рис. 5.16. Комплексна оцінка ступеню динаміки клінічної симптоматики та функціонального стану серцево-судинної системи під впливом традиційного лікування і додаткової корекції в групах хворих первинним хронічним бронхітом.

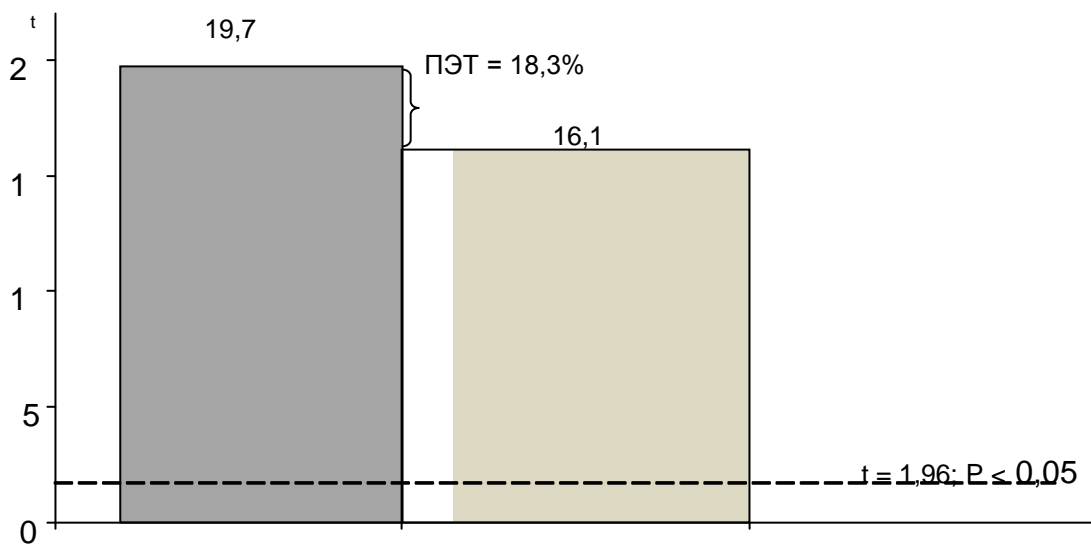


Рис. 5.17. Комплексна оцінка ступеню відхилення від нормативу мітохондріальних ферментів у дітей з вторинним хронічним бронхітом до та після традиційної терапії

Комплексна оцінка лікувальної дії на їх динаміку становила лише 18,3% (рис.5.17) (мінімальний ефект одержано відносно активності СДГ (ПЕТ = 11,3%), а максимальний відносно активності α -ГФДГ (ПЕТ = 21,4%). Щодо нормалізації якісних параметрів гранул у дітей з ВХБ під впливом традиційної терапії, то позитивні зрушення встановлені тільки відносно сукупних змін ($P < 0,05$). Що стосується інших параметрів, то виявлена лише тенденція ($P > 0,05$) до зниження частоти їх проявів. При цьому виявлено зниження частоти зустрічі кластерів в 1,2 рази ($P > 0,05$), дисбалансу гранул СДГ і ЛДГ – в 1,3 рази ($P > 0,05$), патологічного розподілу гранул в клітині – в 1,2 рази ($P > 0,05$), зміна форми і розмірів гранул – в 1,2 рази ($P > 0,05$), зниження середньої оптичної щільності гранул – в 1,2 рази ($P > 0,05$) та сукупних змін – в 1,24 рази ($P < 0,05$).

Що стосується значень ПЕТ якісних параметрів гранул, то вони були незначними та коливались від 24,4% для наявності кластерів до 35,9% – у відношенні сукупних змін. Загальна оцінка ПЕТ всіх якісних параметрів гранул за допомогою ϕ -критерію показала (рис.5.18), що в цілому ефективність традиційного лікування виявилась незначною і склала 29,6%.

Поряд з деяким покращенням якісних та кількісних ознак енергетичного статусу мітохондрій встановлені позитивні зрушення під впливом традиційної терапії з боку основних клінічних симптомів і функціонального стану серцево-судинної системи.

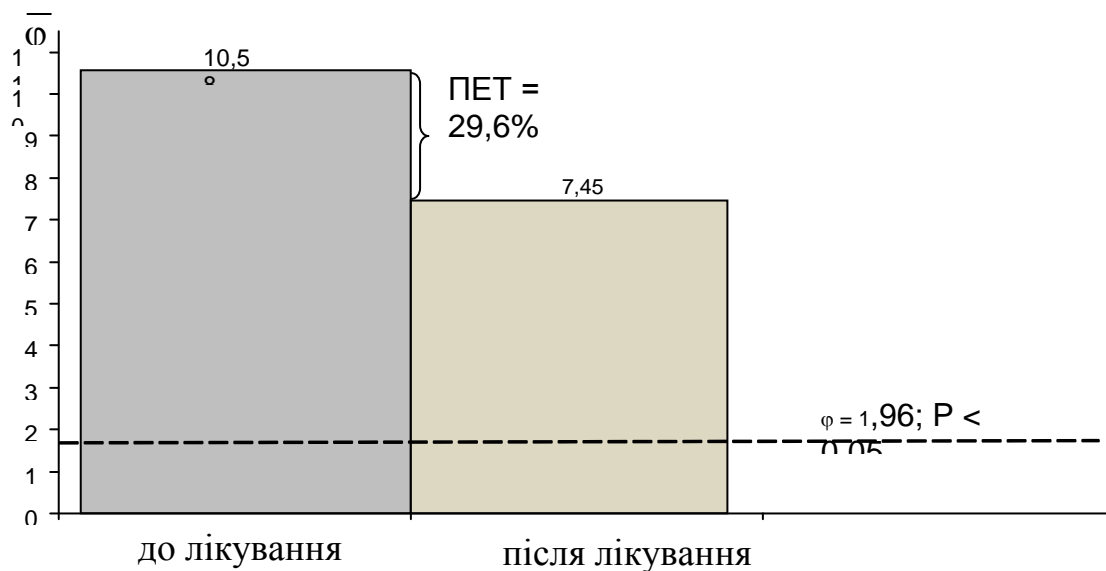


Рис. 5.18. Комплексна оцінка ступеню відхилення від нормативу якісних параметрів гранул ферментів у дітей з вторинним хронічним бронхітом до і після традиційної терапії.

Під впливом традиційної терапії достовірно зниження відбулося у відношенні частоти ослаблення тонів (з 92,6% до 74,1%; $P < 0,05$). У відношенні останніх ознак виявлена лише тенденція до їх нормалізації ($P > 0,05$). При цьому мало місце зниження частоти кардіалгій в 1,8 рази ($P > 0,05$), задишки при фізичному навантаженні – в 1,4 рази ($P > 0,05$), порушення провідності – в 1,1 рази ($P > 0,05$), порушення реполяризації шлуночків – в 1,15 рази ($P > 0,05$), ознак перевантаження правого шлуночка – в 1,2 рази ($P > 0,05$), підвищених швидкісних показників кровотоку в легеневій артерії і підвищеного середнього тиску в легеневій артерії – в 1,4 рази ($P > 0,05$).

Таким чином, традиційне лікування в цілому, викликаючи регресію низки симптомів ВХБ, побічно сприяє деякому послабленню енергетичного пресингу відносно мітохондріальних дегідрогеназ. Проте, це проявляється у вигляді тенденції і виявляється недостатнім як для нормалізації активності названих ферментів і їх топологічних морфологічних характеристик, так і для істотної регресії основних клінічних симптомів і параметрів функціонального стану серцево-судинної системи. Водночас призначення хворим з ВХБ додаткової корекції викликає вірогідну позитивну динаміку з боку активності всіх дегідрогеназ. Це проявилось у підвищенні активності СДГ на 20,2% ($P < 0,001$), α -ГФДГ на 7,2% ($P < 0,001$) та зниженні активності ЛДГ на 7,9% ($P < 0,001$). При цьому важливо зазначити, що після проведення курсу додаткової корекції повної нормалізації активності всіх розглянутих ферментів не відбулося, у зв'язку з чим їх значення достовірно відрізнялись від нормативу ($P < 0,001$). Звідси виходить, що метаболічна корекція виявляє хороший, але недостатній ефект, направлений на послаблення функціональної мітохондріальної недостатності. Математичним підтвердженням сказаного є значення ПЕТ в групах (рис. 5.19).

Найвищий терапевтичний ефект отримано відносно нормалізації активності СДГ (ПЕТ = 78,1%), помірний ефект встановлений у відношенні підвищення активності α -ГФДГ (ПЕТ = 49,1%) і слабкий – відносно зниження активності ЛДГ (ПЕТ = 35,6%).

При співставленні ПЕТ в основній групі і групі порівняння звертає на себе увагу те, що додаткова корекція перевищує ефективність традиційної терапії відносно нормалізації активності СДГ в 6,9 рази, α -ГФДГ – в 2,3 рази, і ЛДГ – в 2,1 рази. Порівняння комплексного ефекту щодо нормалізації дегідрогеназної активності представлено на табл.5.5, з якого виходить, що при традиційному лікуванні ПЕТ = 18,3%, то у випадку приєднання до такого метаболічних препаратів одержаний ефект

підвищувався в 2,7 рази (ПЕТ = 49,7%). Проте після проведеного курсу додаткової корекції повної нормалізації усіх даних ферментів не сталося (значення достовірно відрізнялися від нормативу). Звідси витікає, що метаболічна корекція робить хороший, але недостатній ефект, спрямований на послаблення функціональної мітохондріальної недостатності.

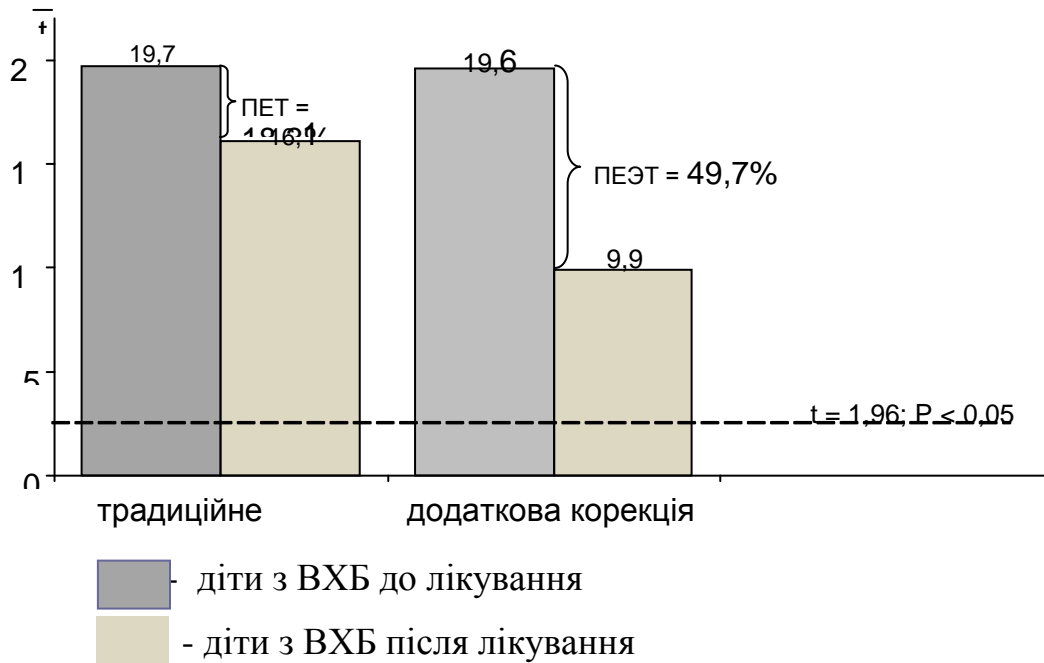


Рис. 5.19. Комплексна оцінка ступеню відхилення від нормативу активності мітохондріальних дегідрогеназ у дітей з вторинним хронічним бронхітом.

Щодо якісних параметрів гранул ферментів, то на відміну від групи порівняння, додаткова корекція викликала достовірну динаміку з боку всіх показників. Зокрема це виразилось у зниженні випадків виявлення кластерів в 1,6 рази ($P < 0,05$), дисбалансу гранул СДГ і ЛДГ – в 1,6 рази ($P < 0,01$), патологічного розподілу гранул в клітині – в 1,5 рази ($P < 0,05$), зміни форми і розмірів гранул – в 1,5 рази ($P < 0,05$), зниження середньої оптичної щільності гранул – в 1,5 рази ($P < 0,01$) і сукупних змін – в 1,4 рази ($P < 0,001$).

В той же час в групі порівняння (пацієнти, що одержували традиційну терапію) лише частота сполучних змін зменшилась достовірно ($P < 0,05$). Відзначена закономірність з очевидністю проявляється при співставленні ПЕТ кожного з розглянутих показників у порівнюючих групах.

Якщо в групі порівняння значення ПЕТ коливались в діапазоні від 24,4% до 35,9%, то в основній групі – від 32,3% до 43,0%. Звідси виходить,

що наймінімальніший терапевтичний ефект серед пацієнтів, які одержували енергометаболічні препарати (ПЕТ = 32,3% – для наявності кластерів) виявився незначно меншим максимального ефекту в групі порівняння (ПЕТ = 35,9% – для сукупних змін якісних параметрів гранул). Одержані дані свідчать про більш вагому лікувальну дію додаткової корекції у відношенні усунення топологічних порушень в мітохондріях.

При співставленні комплексної оцінки ПЕТ в групах для всіх якісних параметрів гранул ферментів встановлено більш високий (в 1,5 рази) терапевтичний ефект в основній групі ПЕТ = 40% проти 29,6% в групі порівняння (рис.5.20). Однак, незважаючи на одержаний додатковий ефект від проведення метаболічної корекції, як видно з рис., після лікування частота топологічних порушень гранул ферментів в мітохондріях була вірогідно вищою, ніж показник у дітей із контрольної групи ($\varphi = 6,34$; $P < 0,01$).

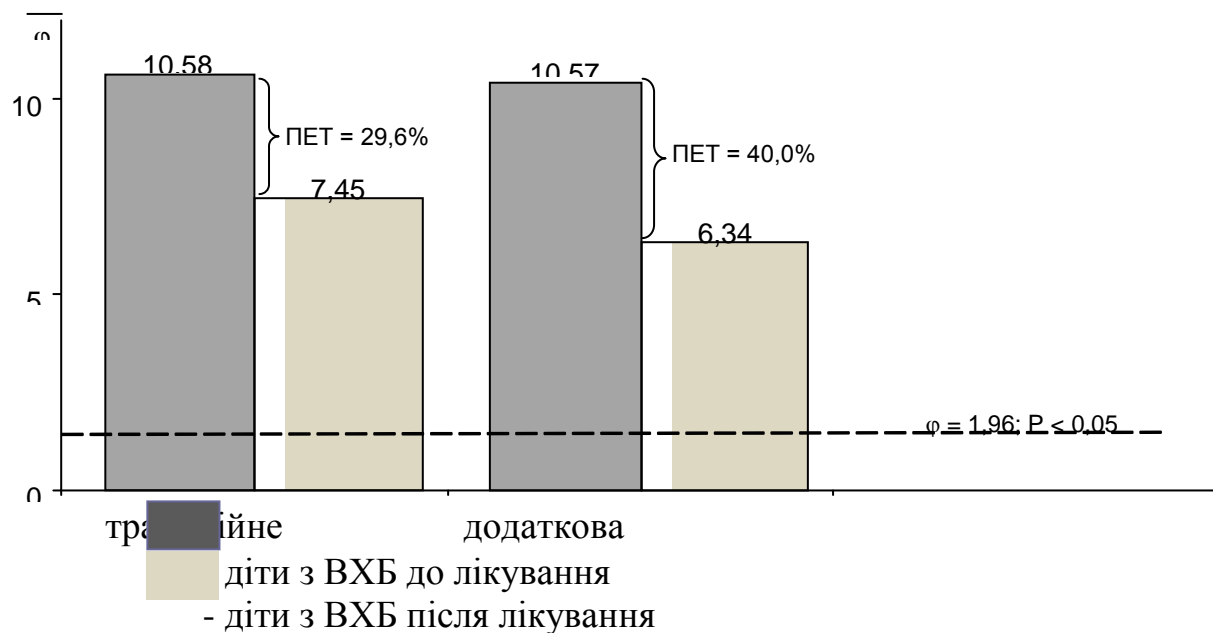


Рис. 5.20. Комплексна оцінка іри відхилення від нормативу якісних параметрів гранул ферментів у дітей з вторинним хронічним бронхітом до і після лікування.

Результати дослідження вказують на те, що, незважаючи на одержаний від проведення додаткової корекції достовірний позитивний ефект у відношенні відновлення активності мітохондріальних дегідрогеназ і усунення патологічної морфологічної топології ферментів у мітохондріях, повної нормалізації мітохондріальної дисфункції не відбувається як на функціональному, так і на морфологічному рівнях.

Слід відзначити, що одержаний позитивний ефект додаткової корекції у відношенні нормалізації мітохондріального енергетичного гомеостазу позитивно відображається на динаміці основних клінічних симптомів і параметрів функціонального стану серцево-судинної системи. При цьому встановлено достовірне зменшення частоти задишки при фізичному навантаженні в 2 рази ($P < 0,05$), порушення реполяризації шлуночків – в 1,5 рази ($P < 0,01$), ознак перевантаження правого шлуночка – в 2,3 рази ($P < 0,05$), послаблення серцевих тонів – в 1,4 рази ($P < 0,05$), підвищення швидкісних показників кровотоку в легеневій артерії – в 1,6 рази ($P < 0,05$), підвищення систолічного тиску в легеневій артерії в діапазоні 20-25 мм.рт.ст. – в 1,9 рази ($P < 0,05$), а також зменшення частоти кардіалгій в 2,2 рази ($P > 0,05$) та порушення провідності – в 1,3 рази ($P > 0,05$).

При комплексній оцінці міри динаміки клінічної симптоматики і функціонального стану серцево-судинної системи у дітей з ВХБ виявлено (рис.5.21), що в цілому міра регресії патологічної симптоматики при використанні додаткової корекції ($\phi = 2,18$; $P < 0,01$) в 1,7 рази виявилася більш вираженою, ніж під впливом традиційної терапії ($\phi = 1,25$; $P < 0,05$).

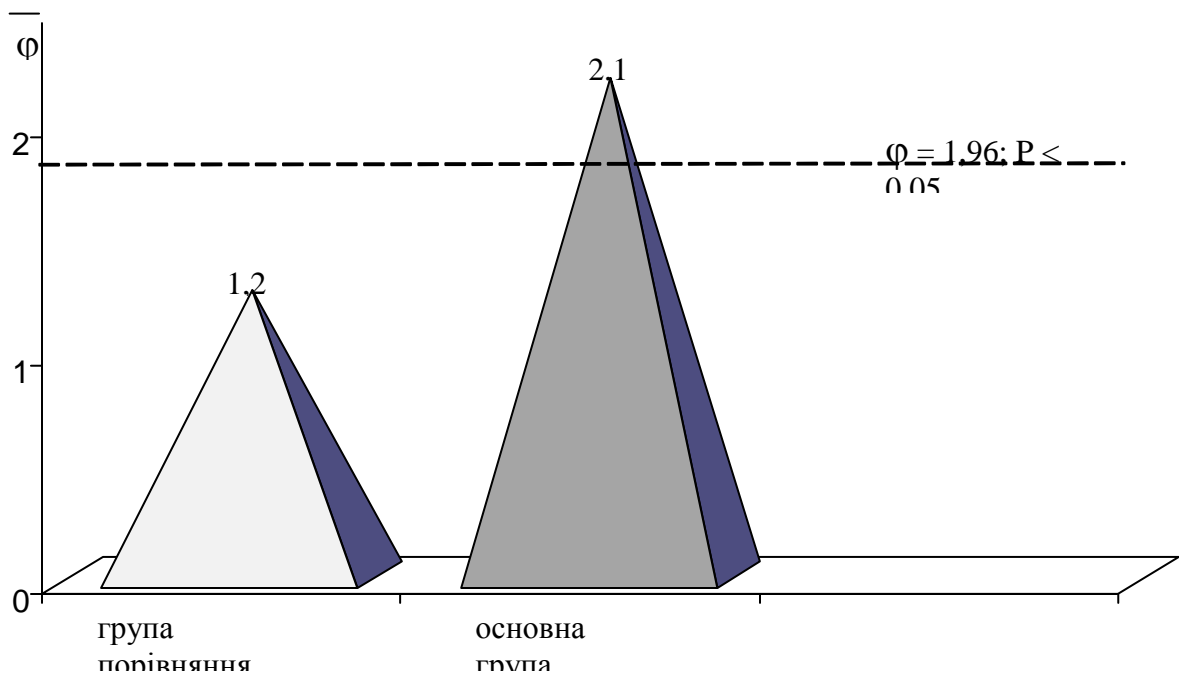


Рис. 5.21. Комплексна оцінка ступеня динаміки клінічної симптоматики і функціонального стану серцево-судинної системи в групах хворих вторинним хронічним бронхітом.

Отже, використання у дітей з ВХБ метаболічного комплексу з метою корекції закономірно виявленої мітохондріальної недостатності дозволило зменшити вираженість клінічних проявів захворювання, одержати достовірні позитивні зрушення у вигляді покращення процесів провідності, відновлення процесів реполяризації, а також зниження швидкісних показників кровотоку і підвищеного систолічного тиску в легеневій артерії.

Характеризуючи в цілому результати дослідження, що пов'язані з проведенням корекції мітохондріальної недостатності у дітей з хронічним бронхітом, слід констатувати очевидну її перевагу в порівнянні з традиційною терапією. Це відобразилось на суттєвому відновленні порушених енергометаболічних процесів в кардіоміоцитах за даними поглибленого вивчення стану клітинної біоенергетики з визначенням активності мітохондріальних ферментів і їх якісних параметрів.

Підводячи підсумки теперішнього дослідження, слід констатувати, що комплексна енерготропна терапія у дітей з різними варіантами хронічного бронхіту у всіх випадках виявляє оптимізуючий вплив на мітохондріальну активність, про що свідчить статистично суттєва нормалізація кількісних показників активності ферментативного обміну та їх якісних характеристик.

У зв'язку з цим можна стверджувати положення про доцільність використання метаболічного комплексу (кардонат і коензим Q10) для корекції енергометаболічних порушень міокарда та зменшення частоти розладів його функціональної активності, що розвинулись на тлі хронічної гіпоксії, обумовленої хронічним бронхолегеневим процесом.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Вивчення причин формування хронічного запалення дитячого організму є предметом багатьох наукових досліджень. Поглиблення знань, поширення уявлень про механізми формування цього процесу мають важливе значення для практичної педіатрії, так як це дає можливість для розробки сучасних методів прогнозування хронічного запалення та проведення профілактики на різних її рівнях.

Знання особливостей перебігу хронічних захворювань легень, їх вікова еволюція важливі, як для педіатрів, так і терапевтів-пульмонологів. Проблема має не тільки науково-медичне, але і соціальне значення, тому що розробка спільних і адекватних діагностичних підходів може сприяти попередженню прогресування запального процесу, інвалідизації хворих різного віку.

Запалення виконує подвійну, захисну та патогенну роль. У зв'язку з цим, не завжди зрозуміло, коли, та при яких умовах, запалення перетворюється з захисної в патогенну реакцію. Від чого ж більше залежить вираженість та характер запалення – від зовнішнього причинного фактору чи від особливостей реагування дитини? Відповідь очевидна – патологічна запальна реакція залежить як від одного, так і другого. Потенціальна агресивність зовнішніх агентів, що ініціюють запалення в такій відкритій системі, як бронхолегенева, вивчаються достатньо давно та ретельно, але їх характер постійно змінюється та доповнюється.

Патогенез формування хронічного бронхіту у дітей має комплексний характер. Вивчення та визначення нових факторів ризику його формування дозволить знайти нові пояснення щодо нерівнозначності міри ризику та ймовірності його розвитку, наприклад, пневмосклерозу або інших незворотних порушень в бронхах та легенях у дітей зі схожими клініко-анамнестичними даними.

У сучасних наукових працях йде дискусія про хронічну обструктивну патологію легень, як нову проблему пульмонології дитячого віку. Дуже важливим є питання можливості прогнозування та профілактики в сучасних умовах хронічного обструктивного захворювання легень дорослих в дитячому та підлітковому віці, опираючись на виявлення ранніх ознак незворотних змін в бронхах. Однією з сучасних й маловивчених- є проблема прогнозування стану здоров'я дітей з бронхолегеневою дисплазією, що відноситься до хронічних обструктивних захворювань органів дихання дитячого віку. Численність групи дітей з БЛД зростає, починаючи з періоду новонародженості (А. В. Богданова та співавт. (2004), Д. Ю. Овсянников та співавт. (2005)). За останні роки, завдяки удосконаленню методів механічної вентиляції та реанімаційних дій, ця патологія набула нових особливостей клінічного перебігу, що потребує вивчення.

Формування рецидивного бронхіту і трансформація його у хронічний бронхіт та хронічну обструктивну хворобу дорослих пов'язана з порушенням дренажної та метаболічної функції легень в умовах хронічної гіпоксії, інтоксикації та оксидантного стресу. В дитячій пульмонології такі питання потребують подальшого глибокого аналізу та вивчення. З метою підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям і підліткам з рецидивними та хронічними бронхітами шляхом створення концепції формування хронічного запалення в бронхах на основі вивчення умов порушення метаболічної та дренажної функції бронхолегеневої системи, розробки на цій основі нових методів ранньої діагностики, прогнозування, диференційних підходів до профілактики розвитку

хронічних бронхітів є необхідним у вирішенні нагальної проблеми дитячої пульмонології.

По-перше, необхідним слід вважати вивчення та аналіз динаміки розповсюдженості хронічних бронхолегеневих захворювань серед дітей і підлітків у різних регіонах України, продовжувати вивчення загальних проблем диференційної діагностики рецидивних бронхітів у підлітків та наслідків бронхолегеневої дисплазії у дітей старше 3 років.

Проводити аналіз результатів проспективного спостереження за дітьми, які в неонатальному періоді зазнали впливу штучної вентиляції легень або довготривалої кисневої терапії та встановити сучасні особливості перебігу бронхолегеневої дисплазії у дітей, а також умови формування та особливості клінічного перебігу у них хронічних бронхітів.

Визначати анамнестичні фактори ризику і клінічну характеристику хронічного бронхіту як самостійної нозологічної форми у дітей та підлітків.

Проводити дослідження стану чутливості холінорецепторів бронхів і його зв'язок з рівнем статевих гормонів у підлітків з рецидивними бронхітами.

Необхідним є розробка нових способів прогнозування ремоделінгу бронхів при рецидивному та хронічному бронхітах для визначення тяжкості перебігу захворювань, ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень в дитячому та підлітковому віці.

Створення математичної моделі для прогнозування розвитку хронічного бронхіту у дітей із рецидивними бронхітами, дозволить ранньому оцінюванню та своєчасній корекції ранніх проявів рецидивних та хронічних бронхітів у дітей.

Можливість застосування нового респіроакустичного методу для визначення порушень функції дихання у дітей з бронхітами також є досить ефективним у цьому плані.

На сьогодні необхідно науково обґрунтувати концепцію розвитку хронічного запалення з позицій змін дренажної і метаболічної функції бронхолегеневої системи у дітей та підлітків в умовах дії сучасних екзогенних факторів та розробити, з урахуванням зазначеної концепції, більш ефективні методи профілактики розвитку незворотних змін у бронхах з використанням препаратів антиоксидантної та метаболічної дії.

Оцінка епідеміологічної ситуації з розповсюдженості та захворюваності на рецидивні та хронічні бронхолегеневі захворювання в м. Дніпропетровську проведена на основі аналізу матеріалів офіційної статистики міського відділу охорони здоров'я за період 2002-2009 років. Вивчення епідеміологічних даних та експертна оцінка роботи пульмонологічної служби міста показали високу, з тенденцією до зростання,

загальну розповсюдженість рецидивуючих та хронічних захворювань органів дихання серед дітей міста з певними динамічними змінами в нозологічній структурі. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що за останні роки в дитячій пульмонології сталися такі події, як організаційно-соціальні нововведення (перехід України на міжнародну систему обліку і статистики, впровадження порядку реєстрації новонароджених із масою 500 г і більше, перехід під спостереження педіатрів молодих людей 15-18 років), а також зміни в клініко-діагностичних підходах щодо патологічних станів з боку бронхів та легень (наприклад, визначення в клінічній класифікації хронічного бронхіту, як самостійної патології, або бронхолегеневої дисплазії, як хронічної обструктивної хвороби легень в дитячому віці).

За матеріалами наших досліджень в групу дітей з первинними ХБ увійшли діти, що мали основні критерії цього захворювання, при виключенні спадкової або вродженої патології з боку бронхів та легень (по мірі доступності досліджень в умовах міста), а саме - вроджених вад розвитку, муковісцидозу, дефіциту альфа-1-антитрипсину, бронхіальної астми. Критерієм виключення були також: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; наявність хронічного аспіраційного синдрому на тлі органічного ураження нервової системи, дисфагії; наявність уражень серцево-судинної системи, що може порушувати легеневий кровообіг; інші хронічні захворювання, які можуть супроводжуватись фіброзом тканин органів, міастенією, деформацією кісток.

Визначені клініко-анамнестичні особливості перебігу хронічного бронхіту, як самостійного захворювання у дітей до 18 років, у порівнянні з вторинними хронічними бронхітами на тлі вад розвитку та спадкових захворювань, а також з хронічними бронхітами у дорослих.

Одними з найбільш розповсюджених анамнестичних даних у хворих дітей та підлітків на первинний ХБ були обтяжена спадковість за ХНЗЛ (в 52,1% випадків, частіше по лінії батька), тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці (63,4%), постійне мешкання біля промислової зони (31,7%).

Особливостями клінічного перебігу захворювання, у порівнянні з дорослими, були: відсутність постійного кашлю (його тривалість склала $4,2 \pm 0,3$ міс. на рік), відсутність виділення мокротиння або його незначна кількість в періоді ремісії. При загостренні мокротиння частіше мало характер слизово-гнійного (70,7%), рідше – слизового (29,3%).

Характерним для клініки ХБ є можлива відсутність постійних хрипів над легеньми при аускультатії. Постійні двобічні хрипи спостерігались тільки у третини з обстежених хворих, у чверті з них аускультативна картина була асиметричною. У порівнянні з вторинними бронхітами, при

первинних ХБ рідше виявлявся синдром астенизації. Таких симптомів як кровохаркання, деформації кінцевих фаланг пальців не було в жодному випадку.

Середній «стаж» наявності рецидивуючих затяжних запальних процесів в бронхах перед постановкою діагнозу ХБ склав $6,2 \pm 1,6$ років, що відповідає даним інших дослідників щодо терміну трансформації РБ в ХБ (Ю. Г. Антипкін, Л. П. Арабська, В.Ф. Лапшин (2003), А. В. Ускова, А. Я. Осин (2007), П. П. Захаров, Н. М. Розина (2008)).

В цілому, проведений аналіз по визначенню кореляційних зв'язків між анамнестичними та клінічними даними підтверджує те, що група дітей з РБ – це неоднорідна група. Реалізація повторних затяжних бронхітів відтворюється під впливом багатьох факторів, зокрема наявності незрілої імунної системи та самої легеневої тканини, вогнищ запалення або дисбіозу слизових оболонок в верхніх дихальних шляхах, порушень дренажної функції бронхів, зокрема на тлі особливостей реології мокроти, та порушень фізичного розвитку дітей. Свій вклад в реалізацію рецидивного перебігу (переважно в віці 3-10 років) вносить і наявність обтяженого анамнезу з алергії, що може привести до розвитку бронхіальної астми в подальшому. У дітей віком старше 10 років з'являються зв'язки, що свідчать про вплив на перебіг хвороби терміну рецидивного бронхіального запалення, різних чинників зовнішнього середовища.

Одним з сучасних факторів, що сприяють реалізації ХБ в дитячому віці, є бронхолегенева дисплазія. Базуючись на тривалих катамнестичних спостереженнях, встановлено, що майже кожна 10 дитина, а у недоношених з екстремально низькою масою - кожна друга, особливо ті які знаходились в періоді новонародженості на ШВЛ або довготривалій кисневій терапії, спостерігаються в диспансерній групі з діагнозом БЛД. У них вже в трьохрічному віці діагноз БЛД було змінено на РБ у 37,5% випадків, в подальшому на хронічний бронхіт у 31,2%, на облітеруючий бронхіоліт – у 6,2%. У зв'язку з тим, що диференційний діагноз між БЛД та БА в ранньому віці складний, через відсутність валідних критеріїв та неможливості проведення функціональних тестів, ми зафіксували ряд діагностичних помилок педіатрів в сторону гіпердіагностики БА серед дітей, які мали вище приведені неонатологічні ризики. Аналіз особливостей клінічного перебігу ХБ після перенесеної БЛД дозволяє визначити його особливості, дуже схожі з симптомами ХОЗЛ у дорослих. Зокрема, це те, що загострення завжди супроводжуються бронхообструкцією, навіть у дітей шкільного віку. Кращий терапевтичний ефект, при наявності задишки, спостерігається на фоні інгаляцій комбінованих бронхолітиків (зокрема беродуалу).

Ендоскопічні ознаки хронічного бронхіту в періоді клінічної ремісії виявляються у вигляді деформуючого ендобронхіту, місцями з атрофією слизової оболонки бронхів. За даними аналізу відповідних рентгенограм ОГК визначається посилення та/або деформацію легеневого рисунку (що може бути ознакою перибронхіального пневмосклерозу), нерівнозначне підвищення повітряності легеневої тканини, сегментарний пневмосклероз. За даними комп'ютерної томограми ОГК також визначається посилення легеневого рисунку (перибронхіальний пневмосклероз) та нерівномірність повітряності легеневої тканини.

Нашими дослідженнями підтверджено, що гемодинамічно значуща функціонуюча артеріальна протока у дітей теж впливає на клінічний перебіг БЛД як в гострому періоді, так і в подальшому, при формуванні хронічного бронхолегеневого захворювання. Цікавим, на наш погляд, в науковому та практичному плані, є результати наших досліджень щодо визначення змін в клінічному перебігу БЛД за останні 5 років. Насамперед, це стосується підтвердження існування так званої «нової форми БЛД», яка виникає після впровадження в неонатальну практику більш щадних режимів ШВЛ, терапії сурфактантом, а також інгаляційних кортикостероїдів, при зниженні середнього гестаційного віку новонароджених, що виживають. Ми спостерігали наявність нової форми БЛД у 5 дітей з групи дослідження. У них при загостренні превалювала дихальна недостатність з вентиляційними порушеннями по змішаному типу. Ізолювано бронхообструктивний синдром практично не зустрічався. На рентгенограмах ОГК частіше фіксувались ознаки інтерстиціального набряку, картина «вологих» легень. При проведенні симптоматичної терапії у всіх пацієнтів відмічалось відсутність терапевтичного ефекту від вентоліну на прояви тахіпноє та помірний ефект від беродуалу (у 4 з 5 хворих). В період ремісії стан хворих розцінювався як задовільний. На серії рентгенограм, проведених в періоді ремісії з інтервалом 6-8 місяців, відмічався помірний емфізематоз та сітчаста деформація легеневого рисунку. Отже, незважаючи на відносно нетяжкий перебіг сучасних форм БЛД, в періоді ремісії були наявні субклінічні ознаки ураження легень, а в періоді загострення відмічалась рефрактерність до традиційної симптоматичної терапії.

Спираючись на експериментально проведені вивчення патоморфологічних заключень у дітей, що померли від тяжкої форми БЛД, та дані експериментального дослідження дії нормобаричної гіпероксії на легені новонароджених щурів, та порівнянні респіраторні морфологічні порушення при «класичній» та «новій» формах БЛД.

Аналіз патоморфологічних змін в легенях 20 дітей, померлих від «класичної» БЛД, ще раз підтвердив схожість цих ознак з патоморфологічними ознаками ХОЗЛ у дорослих, а саме: ураження дрібних бронхів, епітеліальну метаплазію, помірну гіперплазію гладкої мускулатури, фіброз паренхіми та емфізематоз. Узагальнення мікроскопічних патологічних ознак ураження легень вказує, що в усіх випадках спостерігаються ателектази, які чергуються з зонами емфізематозу. Крім того, визначається потовщення стінок судин, за рахунок середнього м'язового шару. Ущільнені міжальвеолярні перегородки зафіксовано в 17 з 20 досліджуваних зразків патоморфологічного матеріалу. Бронхіоли та альвеолярні ходи були облітерованими за рахунок розвитку інтерстиційного та/або внутрішньоальвеолярного фіброзу у дітей віком до 6 місяців - 6 з 14 дітей (49,2%), старше 6 місяців - у 5 з 6 дітей (83,3%). В альвеолах спостерігається велика кількість злущених епітеліальних клітин. При мікроскопічному аналізі бронхіального епітелію зафіксована втрата війок приблизно в 30% досліджуваних клітин. У трьох випадках (діти віком старше 2-х місяців) спостерігалась плоскоклітинна метаплазія бронхіального епітелію, як в крупних, так і в дрібних бронхіальних шляхах, а також гіпертрофія м'язового шару бронхів. Проведене експериментальне дослідження по вивченню патоморфологічної дії нормобаричної гіпероксії на стан легень у новонароджених щурів (умови формування «нової» БЛД) доводить можливість розвитку диспластичних порушень, при затримці альвеологенезу та нейтрофільного альвеоліту, в умовах відсутності баротравми (в клініці це може бути киснева терапія взагалі без ШВЛ або з високочастотною, малотравматичною ШВЛ). Підтверджено топічну нерівномірність ураження легеневої тканини через різні терміни її дозрівання, що повинно враховуватись при клінічному обстеженні дітей, хворих на БЛД. Порівняння гістологічних зразків з різних частин легень, показало, що ці порушення нерівнозначні. Вірогідно частіше ($p < 0,05$) патологічні ознаки зустрічались в верхніх долях обох легень та в середній долі справа, в порівнянні з нижніми долями (47% та 41% відповідно, проти 11%). Це співпадає з даними других авторів та свідчить про різну швидкість дозрівання легень (більш розвинутими на момент народження бувають нижні долі). Отримані нами дані пояснюють і клініко-рентгенологічні особливості дітей з БЛД, що спостерігаються в клініці. Частіше фіксуються ураження правої легені (62,5%), сітчаста деформація рисунку, за даними рентгенографії, переважно в верхніх відділах легень (56,2%).

Таким чином, гістологічні зміни в легенях, визначені в експериментальних дослідженнях, співпадають з морфологічними ознаками «нової» БЛД у дітей, ілюстрованих в роботах інших авторів (V.Bhatt та співав., 2008) . За цими даними у дітей з «ноюю» БЛД, у порівнянні з дітьми без БЛД, відмічається потовщення альвеолярних перетинок, недорозвинутість альвеол, інфільтрація легеневого інтерстицію клітинами запалення та мінімальний фіброз або його відсутність.

Враховуючи існування ознак затримки розвитку легень у дітей з «ноюю» БЛД, виникає питання про обґрунтованість та раціональність довготривалої базисної терапії кортикостероїдами, що можуть гальмувати постнатальне дозрівання легень.

Отже, сучасні вітчизняні протоколи по профілактиці та лікуванню дітей з БЛД, які регламентують роботу практичних лікарів, повинні мати, на наш погляд, варіанти базисної терапії в залежності не тільки від тяжкості, але і типу перебігу захворювання з визначенням курсової дози препаратів. Ефективність інгаляційної кортикостероїдної терапії при ураженні легень недоношених потребує подальшого вивчення, як в клінічних, так і експериментальних умовах.

Одержані нами результати ендобронхологічних досліджень показали, що у половини хворих на ХБ спостерігались візуальні ознаки гіпобронхокінетичного синдрому, що є одним з факторів ризику порушення дренажної функції бронхів. Ендобронхіт в цій групі дослідження був переважно дифузним (у 61% обстежених). За характером ендобронхіту, частіше зустрічався катарально-гнійний (58,5%), рідше катаральний (26,8%) та гнійний (14,6%). При оцінці стану поверхневого шару бронхів відмічено в 34,1% випадків наявність помірних ознак атрофії слизової оболонки. У 46,3% зафіксовано наявність «блискучих» ділянок слизової оболонки, на фоні загальної матовості, що може бути візуальною ознакою дисплазії бронхіального епітелію. У хворих на РБ візуальні ознаки атрофії або дисплазії слизової оболонки бронхів не зафіксовано ні в жодному випадку.

За даними рентгенографії хворих на ХБ, у порівнянні з хворими на РБ, вірогідно частіше зустрічались такі ознаки, як посилення судинного рисунку, розширення та ущільнення коренів легень. Особливої уваги заслуговує такий критерій, як сплющення куполу діафрагми при відсутності емфізематозу. Відомо, що діафрагмальні м'язи – це основні представники інспіраторних м'язів. З позицій порушення механіки дихання, по мірі сплющення діафрагми радіус її кривизни збільшується, а тиск, що генерується, зменшується. Це, в свою чергу, приводить до зниження сили видиху. Сплющення діафрагми спостерігалось нами практично у кожного

п'ятого хворого на ХБ та РБ і вірогідно не різнилось у групах порівняння, що підтверджує її первинність і незалежність від ступеня запалення бронхів. Існує прямий кореляційний зв'язок між сплюсненням діафрагми ($r=0,41$, $p<0,01$) з рівнем тиску в ротовій порожнині при видиху. Але у 7,3% дітей, хворих на РБ та ХБ, такої закономірності не відмічалось, що свідчило про виражену дисфункцію дихальних м'язів. Деформація судинного рисунку притаманна хворим на ХБ і зустрічається у всіх хворих з цієї групи без виключень.

Заслуговує на увагу, що середні значення спірографічних показників в групах з хронічним та рецидивним бронхітом у порівнянні з даними після проведення проби з бронхолітиком не виявили вірогідних відмінностей ($p>0,10$). Але загальна тенденція до зниження FVC, FEV1 та MEF 25% при ХБ простежується. Вірогідно відрізняється пікова інспіраторна швидкість (ПШ), за даними інспіраторного флуометра, між показниками при ХБ та РБ до проби з вентоліном ($64,3\pm 8,9\%$ проти $89,9\pm 7,6\%$ відповідно, при $p<0,05$) та після проби ($71,4\pm 7,3\%$ проти $91,3\pm 5,8\%$, $p<0,05$).

Результати проведеного дослідження з використанням електронейроміографії підтверджують наявність дисфункції дихальних м'язів у підлітків з ХБ у вигляді зниження їх скоротливої спроможності та сповільнення нервової провідності, що треба враховувати при плануванні індивідуальних програм щодо профілактики виснаження роботи м'язів. У хворих на ХБ, у порівнянні зі здоровими, більш розповсюджені зниження амплітуди скоротливості м. pectoralis major, м. serratus anterior. Зафіксовано асиметрію амплітуди скоротливості (коефіцієнт асиметрії - КАС2 $>5\%$ в $33,3\pm 7,6\%$).

Вірогідної різниці між показниками, що характеризують нервову провідну активність по м'язах, в групі ХБ та групі РБ не існує. Також не встановлено і вірогідної розбіжності в коефіцієнтах асиметрії нервової провідності (КАС1 $>5\%$ в $17,9\%$ проти $21,7\%$, $p>0,10$).

Наявність вірогідних кореляційних зв'язків ($p<0,05-0,001$) між ПШ та амплітудою скорочення м. pectoralis major ($r=-0,54$), між FEV1 та провідністю по п. phrenicus ($r=0,61$), між наявністю сколіозу та коефіцієнтом асиметрії КАС 2 ($r=0,51$), між зниженням амплітуди скорочення обох дихальних м'язів та ознаками гіпокінезії бронхіальної стінки при бронхоскопії ($r=0,37$) може свідчити, що дистонія та асиметрія скорочувальної спроможності м'язів, які досліджувались, впливає і на пікову швидкість вдиху ($r=0,59$).

Відомо, що при сколіозі, який супроводжує основне захворювання підлітка, за рахунок зміни руху ребер, асиметрії м'язів відбувається

суттєве підвищення роботи дихання і більш швидке виснаження енергетичного потенціалу м'язів. Аналіз електроміографічних змін при ХБ на тлі сколіозу визначив, що в цій підгрупі частіше спостерігалось асиметричне зниження скоротливої спроможності досліджуваних м'язів ($46,7 \pm 12,9\%$ проти $13,3 \pm 8,7\%$, $p < 0,05$), при цьому швидкість нервової провідності була рівномірною.

Наші дослідження, з використанням опитування підлітків, а також анонімного анкетування, підтвердили можливість існування розбіжності в наявності скарг, що наголошують підлітки в присутності лікаря та відмічають анонімно. Тому саме спірометричні тести повинні бути основою для об'єктивної оцінки наявності або відсутності порушень з боку бронхів та легень в цьому віці.

Аналіз анкетних даних щодо паління підлітків показав, що середній вік першої спроби паління складає $11,0 \pm 1,0$ років, причому у хлопців він значно менший ніж у дівчат. Спроба оцінити індекс паління (пачко-роки) у підлітків показала, що його середнє значення становить $4,9 \pm 1,3$. Вірогідної різниці за статтю не знайдено. У $6,7\%$ з групи обстеження він був вражаюче високим і склав більше 6 пачко-років (!). Як відомо, у дорослих наявність індекса паління 10 пачко-років є вірогідним фактором ризику щодо формування ХОЗЛ. Визначено і вірогідний від'ємний кореляційний зв'язок ($r = -0,45$, $p < 0,05$) між індексом паління та піковою інспіраторною швидкістю, що є характерним для дорослих з ХОЗЛ (Т.О. Перцева та співавт., 2005).

Таким чином, виснаження енергетичного потенціалу м'язів виникає через суттєве підвищення роботи дихання. Зниження скоротливої спроможності м'язів може впливати ($r = 0,54$) на швидкість вдиху, а сплющення діафрагми – на швидкість видиху ($r = 0,43$) та тиск у ротовій порожнині ($r = 0,44$). Значну роль в виснаженні дренажних можливостей має гіпотонія бронхіальних м'язів, що теж може призводити до змін в швидкісних показниках. Отже, аналіз результатів проведеного дослідження з використанням електронейроміографії підтверджує наявність дисфункції дихальних м'язів у підлітків з ХБ та РБ у вигляді зниження їх скоротливої спроможності та сповільнення нервової провідності, що треба враховувати при плануванні індивідуальних програм щодо профілактики виснаження роботи м'язів.

Одним з незалежних прогностичних факторів формування та швидкого зниження функції зовнішнього дихання у дорослих, хворих на ХОЗЛ, є гіперчутливість бронхів. Відомо, що порушення функціонального стану холінорецепторів викликаються як активним, так і пасивним тютюнопалінням. Дослідження також показали, що у дітей, які зазнають

впливу тютюнового диму, активно чи пасивно, зміни у функціональному стані чутливих рецепторів бронхів (осморецепторів слизової оболонки, холінорецепторів) не залежать від різних рівнів кортизолу, тиреотропного гормону, тироксину, трийодтироніну в сироватці крові.

В літературі є повідомлення, що жінки більш чутливі до тютюнового диму, ніж чоловіки, через різницю в анатомо-фізіологічних особливостях, метаболізмі токсинів, а також активності статевих гормонів. Вивчення стану реактивності бронхів в безпосередньому зв'язку з рівнем статевих гормонів має значний теоретичний та практичний інтерес. На наш погляд, недостатньо вивченим на сьогодні залишається питання розповсюдженості ГРБ серед дітей з РБ та ХБ, наявність (або відсутність) взаємозв'язку між ГРБ та рівнем статевих гормонів у цих дітей. Відповідь на ці питання дозволила б більш раціонально підходити до виділення груп ризику по формуванню ХОЗЛ в дитячому віці та проводити профілактичні заходи по його розвитку.

Для більшої визначеності в цьому питанні нами досліджені рівні реактивності бронхів та концентрація статевих гормонів в сироватці крові у 51 дитини (39 хлопців та 12 дівчат) віком від 6 до 15 років, які хворіють на РБ. До гормонів, що досліджувались, увійшли: прогестерон, естрогени, тестостерон, пролактин, фолікуло стимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ). Дослідження стану чутливості бронхів до ацетилхоліну у дітей показало, що 13,7% з них мали бронхіальну гіперчутливість. Зміни у функціональному стані чутливих рецепторів бронхів (холінорецепторів) не залежали від різних рівнів статевих гормонів в сироватці крові. Встановлено, що неспецифічна бронхіальна чутливість до ацетилхоліну мала тенденцію до збільшення у дівчат старше 10 років, що також не залежало від рівнів основних статевих гормонів та, ймовірно, пов'язано з іншими, в т.ч. анатомічними та метаболічними, особливостями організму дівчат в порівнянні з хлопцями. Це питання потребує подальшого вивчення. На сьогодні є ствердженням те, що діти з синдромом гіперчутливості бронхів підлягають постійному спостереженню педіатрів щодо ризику розвитку ХОЗЛ при наявності дії інших патогенних чинників (зокрема тютюнопаління, дії аерополітантів, промислових забруднювачів).

Наявність постійних хрипів над легенями - один з критеріїв діагностики ХБ. Але спроба проаналізувати аускультативні дані, зафіксовані педіатрами в історіях розвитку дітей з обстеженої групи (форма 112-о), показала наявність розбіжних та неоднозначних даних щодо хрипів над легенями взагалі, їх характеру, локалізації, тривалості протягом року. На наш погляд, це є одним з негативних факторів, який впливає на

рівень діагностики та диспансерного спостереження хворих на ХБ.

Вперше в Україні, представлено результати комп'ютерної системної реєстрації звуків дихання з використанням нового вітчизняного комп'ютерного фоноспірографа Кора-03МІ, розробник - Інститут гідромеханіки НАН України, виробник ТОВ «Аналіттехцентр» (свідоцтво про державну реєстрацію виробу медичного призначення №5528/2006). Принцип методу полягає в реєстрації дихальних шумів за допомогою спеціальних датчиків, що мають високу чутливість в широкому спектрі частот, включаючи ті частоти, які не виявляються при аускультатії, але мають важливе діагностичне значення. Метод дозволяє зафіксувати тимчасову криву, пропорційну акустичному шуму, що виникає при диханні. Сканування респіраторного циклу виробляється в частотному діапазоні від 0 до 1700 Гц. Аналіз містить у собі оцінку і візуалізацію двовимірних респіросонограм. Вивчено особливості респіросонограм у дітей віком від 1 до 18 років. Всього проаналізовано 128 записів респіраторних звуків, в т.ч. у здорових дітей різного віку (n=44), хворих на РБ (n=23), хворих на ХБ (n=31) та дітей раннього віку з ознаками бронхообструктивного синдрому (n=30). При обробці широкого діапазону звукових зразків у дітей, як з клінічними симптомами бронхіту, так і асимптомних, були виведені вікові нормальні акустичні «портрети» та виділені 3 типи патологічних спектрограмних відхилень: А - специфічні високоамплітудні зубці в діапазоні низьких частот, В - висхідна зміна серединних частот, С - тривалі низькоамплітудні комплекси в зоні високих частот. Порівняння аудіозаписів і спектрограм дозволило визначити, що комплекси А відповідали ($p < 0,05$) акустичним ознакам грубо жорсткого дихання з наявністю середньопухирчастих вологих хрипів, тобто стадії ексудації в просвіт бронха; комплекси В вірогідно частіше ($p < 0,05$) спостерігались у дітей із свистячими хрипами на тлі значного подовження видиху, тобто відповідали бронхоспазму або деформації бронхів; комплекси С – вірогідно частіше ($p < 0,05$) були у дітей без хрипів, але на фоні вираженої дихальної недостатності та/або з феноменом «тріску», тобто відповідали ураженню дрібних бронхів або інтерстицію.

При порівнянні респіросонографічних та спірометричних показників встановлено, що у більшій половини обстежених дітей, хворих на ХБ, відмічався перерозподіл спектральних показників до більш високих частот вже при зниженні FEV1 від 8 до 10 % від базового рівня, у 22,6% – при зниженні FEV1 від 11 до 15 %, у всіх інших – при зниженні FEV1 > 16 %. Отже, наявність деформації респіросонограм з'являється вже при незначному ($< 10\%$) зниженні FEV1 за даними СПГ.

При проведенні кореляційного аналізу значення коефіцієнту T_w/T_{tot} (відношення тривалості видиху до повного дихального циклу), за даними респіросонографії, було вірогідно сильно пов'язано з FEV1 ($r = -0,81$, $p < 0,001$). Це, на наш погляд, дозволяє використовувати значення цього коефіцієнту для прогнозування бронхообструкції і визначення її зворотності, особливо у дітей раннього віку, коли спірометрія є неможливою. У рамках дослідження отримано специфічні ознаки спектрограм, що характеризують різні патогенетичні ланки бронхіальної обструкції, у т.ч. у дітей з бронхолегеневою дисплазією, що відкриває перспективи до більш раціонального призначення і оцінки ефективності довготривалої терапії у цих дітей.

На основі цього запропонована ефективна методика збирання як спонтанного, так і індукованого мокротиння за допомогою запатентованного нами пристрою. Це багатфункціональний інгалятор, який доступний для використання методу індукції мокротиння у дітей раннього віку за рахунок відсутності активної участі пацієнта, зменшення тривалості збору мокротиння приблизно в 5 разів.

Аналіз результатів цитоморфологічного дослідження браш-біопсійного матеріалу зі слизової оболонки бронхів хворих на рецидивний та хронічний бронхіт в періоді ремісії підтвердив, що серед клітин бронхіального епітелію знаходились і клітини запальної інфільтрації. Порівняльний аналіз клітинної структури браш-біоптатів зі слизової оболонки бронхів обстежених дітей також підтвердив, що особливостями хронічного запалення бронхів в періоді клінічної ремісії є переважно лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація, а рецидивного - нейтрофільно-макрофагальна. При хронічному бронхіті, за даними цитологічного аналізу, більшість клітин плоского епітелію ($>80\%$) мають прояви дистрофічних процесів, що збігається з результатами досліджень інших авторів (Ю. Г. Антипкін та співавт. (2003), С. В. Рачинський, І. К. Волков (2004)).

Імуноцитохімічне обстеження браш-біоптатів зі слизової оболонки бронхів визначило ознаки метаплазії бронхіального епітелію як при ХБ, так і при РБ. Частота експресії цитокератину СК34 β Е12 була майже однаковою у дітей з обох груп. Але при рецидивному бронхіті позитивна реакція частіше (у 67,8%) відмічалась одночасно як з плоским, так і залозистим епітелієм, що є ознакою зворотної трансформації епітелію. При ХБ ознаки метаплазії були незворотними у всіх хворих. В групі дітей з ХБ проліферативний потенціал епітелію (позитивний Ki-67) був вірогідно нижчим ніж в групі з рецидивним бронхітом. Це може бути ознакою зриву адаптації проліферативних можливостей бронхіального епітелію, на тлі довготривалої сумарної дії патогенних чинників, та початком

ремодулювання бронхів.

Важливим, на наш погляд, є результат дослідження щодо виявлення у чверті дітей з обох груп в бронхіальному епітелії трансформуючого фактору росту (TGF- β), який є ознакою незворотних ремодулюючих процесів в бронхах у дорослих, що страждають на ХОЗЛ (Л. О. Степаніщева, 2006). Отже, сама наявність даного фактору в ендотелії є серйозним прогностичним критерієм по ризику розвитку «неадекватного» фіброзу. Вірогідних розбіжностей за частотою експресії цього фактору у дітей з РБ та ХБ не було. Зв'язок з такими даними, як тривалість захворювання, розповсюдженість ендобронхіту теж не встановлено.

Встановлено сильний кореляційний зв'язок між позитивним TGF- β в слизовій оболонці бронхів та обтяженою спадковістю по ХНЗЛ, причому як в групі хворих з ХБ, так і в групі з РБ. Кореляційний зв'язок з анамнестичними та соціальними факторами ризику був невірогідним. Це підтверджує дані інших дослідників про відсутність впливу екзогенних факторів на такий фактор як TGF- β (F.Green (2002), Ulrike Bartram, Christian P. Speer (2004). Наявність поліморфізму TGF- β , існування схильних або несхильних до фіброзу генотипів може бути одним з пояснень різних наслідків хронічної бронхолегеневої патології, що виникла в дитинстві. Ця проблема потребує подальшого вивчення. Рівень TGF- β в сироватці крові дітей, які мали позитивну експресію в ендотелії бронхів при імуноцитохімічному аналізі, був вірогідно вищим, ніж в групі дітей, у яких цей фактор не був ідентифікованим, а також у порівнянні із здоровими дітьми ($p < 0,05$). Аналіз середніх показників рівня TGF- β в сироватці крові хворих на ХБ, у порівнянні з показниками в групі хворих на РБ, не показав вірогідної різниці. Але в групі хворих на ХБ були діти, що мали дуже високий рівень цього фактору (> 200 ng/ml). Це може свідчити про активність фіброзуючих процесів.

Таким чином, експресія TGF- β в епітелії слизової оболонки бронхів у дітей є маркером потенціального ризику розвитку хронічного обструктивного бронхіту, а саме склерогенезу. Підвищення рівня трансформуючого фактору росту в сироватці крові дітей з РБ та ХБ має вірогідну діагностичну значимість для визначення групи ризику з розвитку незворотних морфофункціональних змін в легенях. Програми лікування дітей з рецидивними та хронічними бронхітами повинні складатись з урахуванням інтенсивності запального процесу, метастатичних змін, репаративного потенціалу епітелію та ризику формування фіброзу.

У дитячому віці саме інфекційні фактори та порушення мікробіоценозу слизових оболонок респіраторного тракту є одними з більш значущих причин трансформації рецидивного запалення бронхів у

хронічне з наявністю процесів порушення їх структури. Мукоциліарний апарат слизових оболонок дихальних шляхів несе головну відповідальність за стерильність нижніх дихальних шляхів. При його порушенні у дітей з рецидивними та хронічними бронхітами мікрофлора верхніх дихальних шляхів може колонізувати нижні (наприклад, *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*) і, інтенсивно розмножуючись, стає причиною загострення інфекційного процесу.

Таким чином, пульмонологи частіше мають справу з ендогенними, а не екзогенними бактеріальними інфекціями. Існує гіпотеза «замкнутого кола» – порушення мукоциліарного кліренсу призводить до заселення та персистенції потенційно патогенних мікробів, а вони, в свою чергу, посилюють ураження війчастого апарату, від активності якого і залежить самоочищення бронхів.

На сьогодні однією із маловивчених залишається проблема ролі стану нормальної мікрофлори слизових оболонок нижніх дихальних шляхів, зокрема *Aerococcus viridans*, який має широкий спектр антагоністичної дії на різні види патогенної та умовно патогенної флори (а саме – антиоксиданту та антитоксичну дію) в хронізації бронхолегеневого запалення у дітей з рецидивними бронхітами.

Обстеження 59 дітей, віком від 12 до 18 років з рецидивними та хронічними бронхітами з визначенням бактеріологічного аналізу бронхоальвеолярної рідини показав, що під час загострення рецидивного бронхіту у хворих висівалися *S.pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H.influenzae*. У дітей з клінікою загострення хронічного бронхіту (n=23) частіше визначались *H. influenzae*, *S. Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* та *Moraxella catarrhalis*. При цьому в монокультурі *H.influenzae* була приблизно в 70% випадків, *S.pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* приблизно у 50%, в інших примірниках біоматеріалу ідентифікували мікробні асоціації, що співпадали з дослідженнями інших науковців.

На наш погляд, дуже важливими з науково-практичних позицій є результати досліджень з визначення ролі нормальної мікрофлори слизових оболонок нижніх дихальних шляхів, зокрема *Aerococcus viridans*, в хронізації бронхолегеневого запалення у дітей з рецидивними бронхітами. Досить важливим можна вважати визначення особливостей перебігу таких бронхітів при відсутності *Aerococcus viridans* в бронхіальному секреті. Це підвищення частоти та тривалості загострень, наявність інтоксикаційного синдрому.

Визначення рівня загальної кількості сироваткового α -1-антитрипсину свідчить, що в групі дітей зі зниженою оксидазною активністю нормальної мікрофлори бронхів (*Aerococcus viridans*) визначається вірогідне підвищення α -1-антитрипсину в порівнянні з підгрупою дітей з нормальною оксидазною

активністю мікрофлори. Це можна вважати компенсаторною реакцією антипротеаз в бік їх активації. Але це є також ризиком розвитку декомпенсації за рахунок посилення агресивної дії еластази. Підвищення активності еластази, як відомо, може бути однією з ланок патогенезу формування емфіземи легенів.

Таким чином, зниження активності або відсутність нормальної мікрофлори бронхів, а саме *Aerococcus viridans*, можна вважати фактором ризику хронізації бронхіального запалення у дітей та підлітків з рецидивними бронхітами. Включення методів ідентифікації стану нормальної мікрофлори, а не тільки патогенної, в бронхіальній рідині при проведенні мікробіологічного дослідження дозволить розробити спрямовані індивідуальні профілактичні програми у хворих з високим ризиком формування хронічної бронхолегеневої патології.

Для перевірки існуючої на сьогодні наукової теорії, що доводить наявність енергодефіцитного діатезу, як прихованої форми відносної полісистемної недостатності цитоенергетичного статусу організму та одного з факторів ризику формування хронічного запалення у дітей, ми вважали за необхідне вивчення стану мітохондріальної активності лімфоцитів крові у хворих на РБ та ХБ. Вивчення стану мітохондріальної активності лімфоцитів проведено у 39 хворих з ХБ в періоді клінічної ремісії (перша група), 20 хворих з РБ (друга група) в періоді клінічної ремісії та 19 хворих з ХБ в періоді загострення (третя група). Виділення таких груп надало можливість порівняти частоту енергетичних порушень, їх характер в періоді ремісії хронічного запалення та під час його загострення. Крім того, з'явилась можливість для визначення групи ризику по розвитку ХБ, на тлі наявності скритих ознак енергетичного дисбалансу, у дітей з рецидивними бронхітами. Результати цитохімічного дослідження дозволили визначити деякі відмінності як за кількісними середніми показниками активності мітохондріальних ферментів в групах обстеження, так і за специфічними якісними ознаками під час візуальної цитоморфометрії. Індекс активності (ІА) ферментів, що розраховували за частотою присутності клітин з різними рівнями активності ферментів, мав більше від'ємностей між групами порівняння, ніж середня оптична щільність гранул ферментів.

Якісні параметри гранул оцінювались в балах (0-2 бали) з урахуванням їх форми, розмірів, розподілення в клітині, кластероутворення. Статистична обробка даного аналізу показала, що найбільш вираженими були якісні порушення у хворих з ХБ у порівнянні з хворими на РБ та контрольної групи ($p < 0,05$).

По середньому сумарному значенню якісних порушень ферментних гранул розподіл хворих в групах обстеження був таким: в групі з ХБ в період ремісії – 48,7% зі значними порушеннями, 51,3% з помірними порушеннями; в групі з РБ – 10% зі значними порушеннями, 70% з помірними порушеннями та 20% з нормальними характеристиками; в групі з ХБ в період загострення – 63,2% хворих зі значними порушеннями, 36,8% з помірними порушеннями. Аналіз кореляційних зв'язків між активністю ферментів в групах хворих показав порушення адекватних зв'язків та компенсаторних реакцій при хронічному запаленні. Нами доведено, і це співпадає з даними Ю.В.Разуваєвої (2005), що стаж хронічного захворювання або термін дії патогенних факторів прямо впливає на розвиток декомпенсації гомеостазу в даній системі, формує вторинну мітохондріальну недостатність. Визначено сильні зв'язки між стажем захворювання, частотою загострень, вираженою інтоксикацією при загостренні і рівнем СДГ ($r=-0,58$, $r=-0,47$, $r=-0,64$ відповідно, $p<0,05$).

Враховуючи важливу роль ферментів енергетичного обміну в функціональній активності війок бронхіального епітелію, та опираючись на результати проведених раніше досліджень з визначення зв'язків між активністю ферментів мітохондрій клітин крові та епітеліоцитів, можна зазначити, що діти з енергетичним дисбалансом можуть мати зниження активності мукоциліарного кліренсу через зниження рухливості війчастого епітелію. Наявність низького початкового рівня СДГ лімфоцитів може бути ознакою виснаження резервних можливостей організму та предиктором розвитку затяжних хронічних процесів у дітей. На основі цього можна припустити, що діагностика енергодефіцитних станів, зокрема зі зниженою СДГ, у дітей з рецидивним бронхітом, може бути корисною у визначенні групи ризику з розвитку хронічного бронхіту. Розбіжності в індивідуальному рівні енергообміну диктують свої вимоги до лікування. Вивчення взаємозв'язку між енергодефіцитом та функціональним станом дихальних м'язів (*m. pectoralis major*, *m.serratus anterior*) показало наявність від'ємного зв'язку між рівнем СДГ та амплітудою скорочення дихальних м'язів в групах дітей з ХБ та РБ. Це ще раз доводить етіологічне значення мітохондріальної дисфункції в розвитку порушень дренажної функції бронхів через таку проміжну ланку як адекватна активність дихальних м'язів.

Таким чином, на сьогодні з'являються нові екзо- та ендогенні умови для формування первинного хронічного бронхіту у дітей та підлітків. Безсумнівною є роль порушення дренажної функції бронхів в патогенезі хронічних бронхітів. Сучасні наукові дослідження, спрямовані на виявлення фено- та генотипових ознак схильності до пневмофіброзу,

взагалі до хронізації запалення бронхів в дитячому віці, мають велике практичне значення. В роботі запропонована концепція етапів порушення дренажної та метаболічної функцій бронхолегеневої системи у дитячому віці при трансформації рецидивного бронхіту в хронічний. Наявність обтяжуючих станів, зокрема довготривалого пасивного або активного тютюнопаління, БЛД, енергодефіциту, дисбалансу в імунній системі, ендобронхіального дисбіозу, повторних епізодів гострих бронхітів призводять до функціональної деформації бронхів (дистонія м'язової стінки і циліндричне розширення деяких ділянок через затримку мокроти або звуження через збільшення лімфатичних перибронхіальних вузлів). Цей стан сам по собі є фактором, що підтримує інфікування бронхів, а також сприяє трансформації рецидивного запалення в хронічне. Сприятливими умовами для цього етапу є стаз бронхіального секрету, його гіперсекреція та порушення мукоциліарного кліренсу. В деформованих бронхах зменшується площа активних війчастих ланок, через гіперплазію слизової оболонки та збільшення келихоподібних клітин, підвищується гіперсекреція слизу. Енергодефіцитні стани сприяють зниженню рухливості війчастого епітелію та дистонії дихальних м'язів. Все це призводить до стазу бронхіального секрету.

Наявність плоскоклітинної метаплазії бронхіального епітелію та порушення його проліферативних можливостей, є ранньою ознакою незворотного ремоделінгу бронхів, що теж зменшує їх самоочищення.

На етапі інфікування дуже важливим є стан місцевого захисту слизових оболонок бронхів та їх біоценоз, наявність активної нормальної мікрофлори бронхів, зокрема *Aerococcus viridans*, що, через порушення антипротеазного захисту, може впливати на активність саногенезу бронхів.

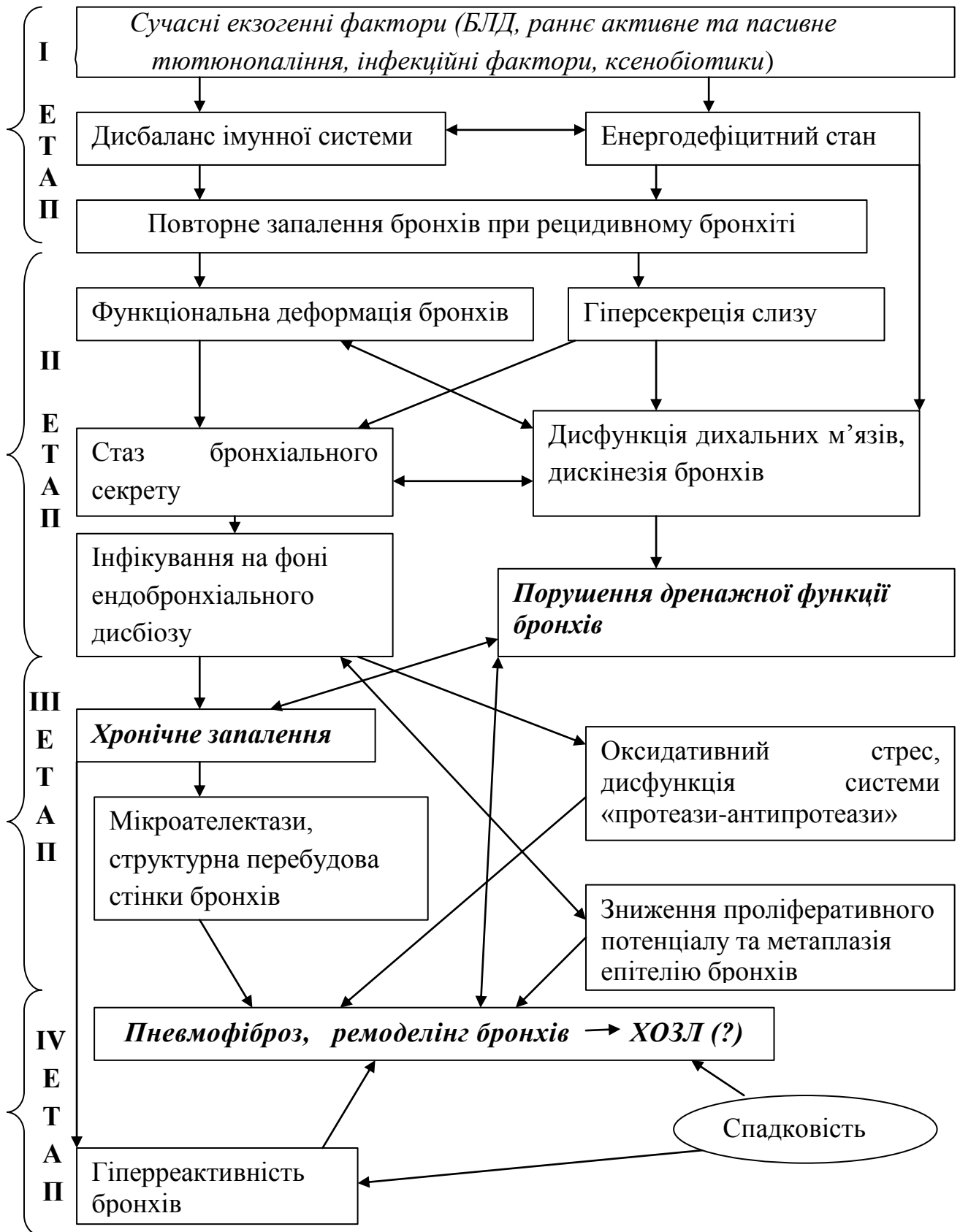
Хронічне запалення характеризується появою дистрофічних та атрофічних змін структурних елементів бронхів, зниженням регенеративного потенціалу епітелію, його метаплазією, що також сприяє порушенню дренажної функції бронхів.

Через довготривалий стаз слизу формуються незворотні ектази, а, в свою чергу і обтурація дрібних бронхів призводить до розвитку мікроателектазів. Підвищений рівень фактору росту TGF- β та порушення в системі «протеази – антипротеази» є ризиком формування «неадекватного» пневмофіброзу у дітей, ремоделінгу бронхів.

При сумарній дії всіх факторів, на фоні обтяженої спадковості, наявності гіперчутливості бронхів, існує високий ризик розвитку в подальшому ХОЗЛ (див. схему). Своєчасна оптимізація терапевтичних та профілактичних заходів по захисту або відновленню дренажної функції бронхів, з урахуванням сучасних поглядів на патогенез, є одним з першочергових завдань дитячої пульмонології.

Схема етапів порушення дренажної та метаболічної функцій бронхолегеневої системи у дитячому віці при формуванні хронічного бронхіту

(К.Д.Дука, С.І.Льченко, С.Г.Іванусь, 2011)



На основі запропонованої концепції та проведення поетапної діагностики можуть бути визначені головні напрямки та будуватись алгоритми профілактики (як первинної, так і вторинної) хронічного бронхіту та трансформації його в ХОЗЛ в подальшому.

Особливий інтерес, на наш погляд, має визначення можливості використання N-ацетилцистеїну для профілактики розвитку незворотних змін в бронхах та легенях у дітей та підлітків з рецидивними та хронічними бронхітами.

З існуючих наукових досліджень відомо, що глутатіон регулює активність такого потужного фіброгенного цитокіну як TGF- β . Тому, логічним є припущення, що високий рівень активності глутатіону на поверхні респіраторного епітелію може бути стратегією, що дозволить підвищити антиоксидантний захист легень та контролювати процес проліферації фібробластів. На сьогодні саме N-ацетилцистеїн є сучасним лікувальним пульмонологічним препаратом, що має доказану в мультицентрових дослідженнях його антиоксидантну дію та представляє собою попередник глутатіону.

Наші дослідження по вивченню ефективності застосування N-ацетилцистеїну на рівень сироваткового TGF- β . проведені у пацієнтів віком від 10 до 18 років з хронічним бронхітом в періоді клінічної ремісії. Призначалась монотерапія N-ацетилцистеїном у віковій добовій дозі (дітям до 14 років по 300 мг, 14-18 років по 400 мг на добу через рот протягом 21 дня). Небажані явища, що можуть бути пов'язаними з прийомом N-ацетилцистеїну, у вигляді дисфункцій кишково-шлункового тракту, були спорадичними лише у 2 дітей (5,1%).

Аналіз рівня середніх показників сироваткового TGF- β до та після профілактичного курсу показав їх вірогідне зниження. Так до прийому N-ацетилцистеїну рівень сироваткового TGF- β складав $84,7 \pm 10,1$ ng/ml, а після - $66,8 \pm 5,4$, $p < 0,05$. Зниження його проходило за рахунок, в першу чергу, у дітей з дуже високою активністю (>100 ng/ml) даного цитокератину.

В педіатричній пульмонології, інтенсивно розвивається метаболічний напрямок терапії (Є. І. Юлиш, О. Є. Абатуров, 2008). В цьому плані важлива дія препаратів ліпосомальної групи, а саме ліпін, який має антигіпоксичні, метаболічні властивості; нормалізує процеси тканинного дихання, функціональну активність ендотеліальних клітин; поліпшує реологічні властивості крові; інгібує процеси ПОЛ і має мембранопротекторний ефект. Ми оцінили ефективність інгаляцій ліпіну у дітей з хронічною БЛД на рівень антитрипсину, трансформуючого фактору росту (TGF- β) та мітохондріальних ферментів. Ліпін призначали в дозі 10-15 мг/кг на одну

інгаляцію 1 раз на день протягом 10 днів. Порівняльний аналіз ефективності терапії ліпіном показав, що середній рівень сироваткового TGF- β мав тільки тенденцію до зниження після лікування ($p > 0,05$). Середній рівень альфа-1-антитрипсину після такого лікування мав вірогідні від'ємності від середніх значень цих показників до курсу лікування ($0,95 \pm 0,05$ g/l проти $1,064 \pm 0,03$ g/l, $p < 0,05$). Не спостерігалось збільшення показників цього ферменту у хворих з початково низьким рівнем, що свідчить про стійкі порушення гомеостазу в системі протеази-антипротеази в бік зниження антипротеаз, або причиною є вроджений їх дефіцит.

У дітей з підвищеними (вірогідно за рахунок стану напруження в системі) рівнями відносно середніх значень, відмічалась нормалізація показників антипротеаз. На тлі профілактичного курсу підвищився і енергетичний потенціал лімфоцитів. Це стосується середньої активності СДГ лімфоцитів крові в групі обстеження, коли спостерігалось її вірогідне підвищення. Результати наших досліджень стверджують ефективну позитивну дію курсу ліпіну у дітей з хронічною БЛД на ці показники. Що стосується альфа-1-антитрипсину, то середнє значення його в групі знизилось за рахунок зменшення активності у дітей з високими показниками, але корекції дефіциту цього ферменту не відбулось. Отже, ліпін може використовуватись в програмі реабілітації дітей, що страждають на БЛД, з метою профілактики розвитку пневмофіброзу та енергодефіцитного стану.

Нами одержані сучасні результати прогностичного моделювання щодо ризику розвитку ХБ в дитячому віці. На сьогодні в медичних дослідженнях існує декілька підходів до вирішення питань щодо побудови прогностичної моделі. Серед методик широку розповсюдженість отримує метод логістичної регресії, використання якого протягом останнього десятиліття було характерним для зарубіжних авторів, і тільки в теперішній час логістична регресія все частіше зустрічається в працях вітчизняних вчених.

Використання цього методу в наукових дослідженнях обґрунтовано, але є незручним в практичній медицині, оскільки потребує виконання розрахунків за складною формулою. Перевагою алгоритму створення бальної шкали є те, що використовується множинний регресійний аналіз з розрахунком парціальних (часткових) коефіцієнтів кореляції і коефіцієнтів важливості (importance) Пратта, тобто «зважування» предикторів. Визначення балу для кожного предиктора проводиться на підставі коефіцієнту його важливості. На основі клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних з використанням методів регресійного аналізу створюється зручна, клінічно адаптована шкала, що дозволяє з точністю 95,6% діагностувати та прогнозувати

розвиток хронічного бронхіту у дітей та підлітків. Впровадження такого методу прогнозування в практичну педіатрію сприятиме покращенню діагностики та первинної профілактики цієї патології. Як початковий варіант прогнозування розвитку ХБ, запропонована модель, де визначається сума балів тільки за клініко-анамнестичними предикторами. Це може використовуватись, як скринінговий варіант на амбулаторному етапі лікарями загальної практики та сімейної медицини.

Аналіз впроваджень в практичну педіатрію створеного концептуального підходу до діагностики, прогнозування та профілактики хронічних бронхітів у дітей та підлітків за 2009-2010 роки показав значне зростання ефективності ранньої діагностики незворотних змін в бронхах (зокрема в пульмонологічних дитячих центрах, де впроваджувались результати наших досліджень) та формування в дитячих лікувальних закладах нових диспансерних груп ризику по розвитку ХБ та ХОЗЛ. Важливим на наш погляд є створення катанестичних кабінетів при обласних дитячих лікарнях, де ведеться спостереження за дітьми, що народилися з екстремально низькою масою та мали ознаки і лікування БЛД в ранньому неонатальному періоді.

Розуміння етапів патогенезу формування хронічного бронхолегеневого процесу та його прогресування (від дитини до дорослого) буде сприяти розробці неонатологами, педіатрами та терапевтами спільних і адекватних заходів щодо первинної профілактики хронічного обструктивного захворювання легень, і зменшення інвалідизації хворих різного віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкин Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы /Ю.Г.Антипкин, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец// Здоров'я України.- 2008.-№18.-С. 19-21.
2. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей /Ю.Г.Антипкін, Л.П. Арабська, О.А. Смирнова [та ін.]. – К.: 2003. – 121 с.
3. Антипкін Ю.Г. До питання діагностики перехідних форм рецидивуючого бронхіту у дітей /Ю.Г. Антипкін, Н.В.Власенко, Л.П. Арабська // Перинатологія та педіатрія.-2003.-№3.-С.26-28.
4. Ускова А.В. Современный клинический взгляд на проблему диагностики хронического бронхита у детей и подростков/ А.В. Ускова, А.Я. Осин // Фундаментальные исследования.-2007.-№4.-С.76-77.

5. Захаров П.П. Исходы хронических заболеваний легких у детей по результатам отдаленных наблюдений (обзор литературы) / П.П. Захаров, Н.Н. Розина // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - №3. - С.30-34.
6. Больбот Ю.К. Рецидивный бронхит у детей (механизмы формирования, экологичні аспекти, реабілітація, прогноз): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук/Ю.К.Больбот. - К., 1996. - 40с.
7. Казмірчук В.Є. Рецидивующий бронхит у детей як клінічний прояв дисфункції імунної системи/ В.Є. Казмірчук // Практична медицина. – 2003. – № 2. – С. 6-13.
8. Баклунов В.В. Системная дисплазия соединительной ткани – один из важных факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей / В.В.Баклунов // Современная педиатрия. – 2006. – № 4 (13). – С. 193-196.
9. Банадига Н.В. Рецидивный бронхит у детей/ Н.В.Банадига//Новости медицины и фармации.-2010.-№13-14.- С.333-334.
10. Смирнова М.О. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов хронического бронхита у детей /О.М. Смирнова, Розина Н.Н., Костюченко М.В. // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 22-27.
11. Рачинский С.В. Место хронической пневмонии и хронического бронхита в бронхолегочной патологии у детей/С.В. Рачинский, В.К.Таточенко, И.К.Волков // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 58-62.
12. Рачинский С.В. Хронические бронхиты у детей/ С.В.Рачинский, И.К.Волков // Пульмонология . – 2004 . – № 2. – С. 36-39.
13. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.05. — К.: МОЗ України, 2005.
14. Розина Н.Н. Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту/Н.Н.Розина, П.П.Захаров, М.Н.Ковалевская //Пульмонология.-2002.-№1.-С.85-89.
15. Каганов С.Ю. Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста/ С.Ю.Каганов, Розина Н.Н., Геппе Н.А// Хронические обструктивные болезни легких/ под ред. А.Г.Чучалина.- М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ", 1998: С.479-501.
16. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов

- хронического бронхита у детей / Смирнова М.О., Розина Н.Н., Костюченко М.В. [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 22-27.
17. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость/ М.Г. Гамбарян, Н. А.Дидковский, А.М.Калинина, А.Д. Деев // Пульмонология.- 2006.- №3.- С.72-76.
 - 18.Алимов А.В. Роль Chlamydia pneumoniae в возникновении респираторной патологии у детей школьного возраста/ А.В. Алимов, Э.А. Шамансурова, Д.Э. Мазинова // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С. 119-120.
 19. Chlamydophila spp. infection in horses with recurrent airway obstruction: similarities to human chronic obstructive disease /D. Theegarten, K. Sachse, B. Mentrup [et al.]//Respiratory Research.- 2008.-Vol. 9, N14.- P.914-921.
 - 20.Мусалимова Г.Г. Диагностика и лечение микоплазменной и хламидийной пневмоний/ Г.Г. Мусалимова, В.Н Саперов, Т.А. Никонорова // Лечащий врач. — 2004. — № 8. — С. 19-24.
 21. Юлиш Е.И. Хламидиозы у детей/Е.И.Юлиш, А.П.Волосовец, А.Е. Абатуров. -Донецк; Киев; Днепропетровск, 2009. - 195 с.
 - 22.Смирнова М.О. Бронхиты у детей: принципы современной терапии/М.О.Смирнова, Е.В. Сорокина // Трудный пациент. — 2009. — № 8–9. — С. 19-23.
 - 23.Аверьянов А.В. Роль хламидийных инфекций в патологии органов дыхания/ А.В.Аверьянов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2006. — № 1. — С. 24-28.
 24. Salangue C. Castella Infections a Chlamidia du nouveaune et nourisson / C.Salangue // Arch. Pediatrie. - 2005. - N12. – S.32-34.
 - 25.Шарун І.Е. Стан мікробіоценозу слизових оболонок ротоглотки у дітей дошкільного віку з повторними респіраторними захворюваннями та його корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук/І.Е.Шарун.- Дніпропетровськ, 2006.-17 с.
 26. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей/ В.С.Сухоруков. -М.:Медицина, 2000. — 80 с.
 - 27.Weigl J.A. The descriptive epidemiology of severe lower respiratory tract infections in children in Kiel, Germany/J. Weigl, W. Puppe, O. Belke // Klin. Padiatr. – 2005.-Vol.217, N5. –P.259-267.
 - 28.Антипкін Ю.Г. Імуноцитохімічні особливості регенераторних маркерів та апоптозу в епітелії бронхів дітей з хронічними

запальними захворюваннями органів дихання / Ю.Г. Антипкін, О.І. Пустовалова, Т.Г. Надточій // Соврем. педиатрия. — 2010. — N 1. — С. 71-73.

29. Клініко-морфологічні особливості слизової оболонки бронхів у дітей з хронічною патологією дихальних шляхів з урахуванням імуноцитохімічних маркерів апоптозної, макрофагальної та позаклітинної (матриксної металопротеїнази) експресії антигенів / Ю.Г. Антипкін, Т.Д. Задорожна, О.І. Пустовалова [та ін.] // Лікарська справа. — 2009. — N 5/6. — С. 32-36.
30. Палеев Н.Р. Хронический бронхит/ Н.Р. Палеев, В.А.Ильченко //Руководство по внутренним болезням/ под ред. Палеева Н.Р. - М:Медицина,-2000.-С.45-56.
31. Путов Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы/ Н.В. Путов //Пульмонология.-1991. -№1. -С.9-15.
- 32.Фещенко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких/ Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журнал. - 2010.- № 1. - С. 6.
33. Юдина Л.В. Інфекційне загострення хронічного бронхіту/ Л.В. Юдина // Укр. Мед. газета. – 2006. – № 2.-С.7.
34. Чучалин А.Г. Профилактика и контроль хронических неинфекционных заболеваний/ А.Г. Чучалин // Пульмонология.- 2009.-№1.- С. 5-10.
- 35.Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. Кокосова А.Н. - СПб.: Изд-во «Лань», 2002.-288 с.
- 36.Гойхенберг Б.А. Клинические варианты и критерии диагностики хронического бронхита у детей: автореф. дис. на соиск. учен. степени д-ра мед. наук / Б.А. Гойхенберг.- Челябинск,1990.- 35с.
- 37.Антонова Е.П. Хроническое течение бронхита у детей (клинико-функциональные, эндоскопические и цитологические особенности): автореф. дис. на соиск. учен. степени канд. мед. наук/Е.П.Антонова. -СПб., 1996, -27с.
- 38.Ускова А. В. Диагностика активности воспалительного процесса у подростков с хроническим бронхитом/ А. В. Ускова, А. Я. Осин // Рос. педиатр. журнал.- 2009.-№5.-С.12-14.
- 39.Розинова Н.Н. Клинические формы хронических воспалительных заболеваний лёгких у детей: критерии диагностики и принципы терапии/Н.Н.Розинова// Трудный пациент.-2007.-№10.-С.20-23.

- 40.Захаров П.П. Возрастная эволюция и исходы хронических воспалительных заболеваний лёгких у детей/ П.П. Захаров, Н.Н. Розина //Трудный пациент.-2008.-№9.-С.17-20.
- 41.Stern D.A. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study/ D.A. Stern// Lancet.-2007.-Vol.370,N 1.-P.758-764.
- 42.Dietzsch H.J. Epidemiologic and bronchologic aspects of chronic bronchitis in childhood (author's transl.)/ H.J. Dietzsch, E. Rupprecht, P. Wunderlich //Padiatr. Padol.-1975. –Vol.10, N2. -P. 176-183.
- 43.Гришкин И.Г. Хронические и рецидивирующие бронхолегочные заболевания у детей /И.Г.Гришкин. – Ижевск,1978. – 162 с.
- 44.Лев Н. С. Бронхоэктатическая болезнь у детей/ Н. С. Лев, Н. Н. Розина //Лечащий врач.-2004.-№8.-С.34-36.
45. Heřman M. High-resolution CT in the assessment of bronchiectasis in children/ M. Heřman, K. Micháľková, F. Kopřiva //Pediatric Radiology.-2010.-Vol.23, N5.-P.376-379.
- 46.Шульга Д. І. Клініка, діагностика та лікування гіпоплазії легень у дітей: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: 14.01.10 / Д.І.Шульга.- Днепропетровск, 2007. — 19 с.
- 47.Сокур П.П. Врожденные аномалии развития бронхолегочной системы/П.П.Сокур, А.В.Макаров//Укр. пульмонолог. журнал.- 2003.-№2.-С.72-74.
- 48.Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features/ P.G.Noone, M.W. Leigh, A. Sannuti Minnix S.L. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2004.-Vol.169, N4.-P.459-467.
- 49.Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia/ W.A. Stannard, M.A. Chilvers, A.R. Rutman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2010.-Vol.181, N4.-P.307-314.
- 50.Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia/ F. Santamaria, S. Montella, H.A. Tiddens [et al.] //Chest. -2008.-Vol.134, N2.-P.351-357.
- 51.Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study / J.K. Marthin, N. Petersen, L.T. Skovgaard, K.G. Nielsen // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2010.-Vol.181, N11.-P.1262-1268.
- 52.Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children / A. Barbato, T. Frischer, C.E. Kuehni, [et al.] // Eur. Respir J. -2009.-Vol.34,N6.-P.1264-1276.
- 53.Горовенко Н.Г. Проблеми діагностики та лікування

муковісцидозу у дорослих/Н.Г.Горовенко//Здоров'я України.- 2008.-№22(1).-С.28.

- 54.Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения/ Н.И.Капранов, А.М. Радионова, Н.Ю. Каширская, В.Д. Толстова // Клиницист.- 2006.-№4.-С. 42–51.
- 55.Симонова Т.В. Клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе/Т.В.Симонова, А.М.Ожегов// Клиницист.- 2008-№ 1.-С.28–31.
- 56.Patrick A. Flume Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis/ A. Patrick //Respir. Care.- 2009.-Vol.54, N5.-P.618–625.
- 57.Dean R. Hess. Airway Clearance: Physiology, Pharmacology, Techniques, and Practice /Dean R. Hess// Respir. Care. - 2007.- Vol.52, N10.-P.1392–1393.
- 58.Felix A. Ratjen. Cystic Fibrosis. Diagnosing and managing infection in CF/ Felix A. Ratjen //Paediatr. Respir. Rev. – 2006.-Vol.7,N1.- S.151-153.
- 59.Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR)/ Р.Видадь, И.Бланко, Ф.Касас [и др.]// Пульмонология.- 2008.- №1.-С.14-28.
- 60.Linkage of neutrophil serine proteases and decreased surfactant protein_A (SPA) levels in inflammatory lung disease/ F. Rubio, J. Cooley, F.J. Accurso, Remold_O'Donnell// Thorax.- 2004.- Vol.59.- P.318–323.
- 61.Neutrophil elastase in severe COPD and asthma exacerbation/ A. Polivanova, K. Zykov, A. Averyanov [et al.] //Eur. Respir. J.- 2006.- №28 (50).-P. 360–369.
- 62.Luisetti M. 1-Antitrypsin deficiency. 1:Epidemiology of 1_antitrypsin deficiency/ M. Luisetti, N.Seersholm//Thorax.- 2004.-Vol.59.-P.164–169.
- 63.Дидковский Н.А.Наследственные факторы при болезнях органов дыхания/ Н.А.Дидковский, М.А.Жарова //Пульмонология.- 2005.- №4.- С. 53-60.
- 64.Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort/М. Koehoorn, С.J. Karr, Р.А.Demers [et al.] // Pediatrics. – 2008.-Vol.122, N6.-P.1196-1203.
65. Чучалин А.Г. Бронхиолиты/ А.Г. Чучалин, А.Л.Чернов//РМЖ.- 2003.-Т. 11, №4.- С.156-158.
- 66.Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin//M. M. Monick, T. O. Yarovinsky, L. S.

- Powers [et al.]//J. Biol. Chem.- 2003.-Vol.278, N52.-P.535-544.
- 67.Black C. P. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection/ C. P. Black // Respir. Care.- 2003.-Vol.48,N3.-P.209 –231.
68. Brodzinski H. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children/ H. Brodzinski, R.M. Ruddy // *Pediatr. Emerg. Care.* -2009.-Vol.25,N5.-P.352-360.
- 69.Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus?/ D., I. Miron Sruago, Z. Kra-Oz [et al.]// *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2010.-Vol.29, N1.-P.7-10.
70. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей / под ред. Ерохина В. В., Романовой Л. К. — М.: Медицина, 2000. - 377с.
- 71.Стратегия и тактика лечения хронических воспалительных заболеваний легких у детей/ Е.В. Климанская, Ф.С. Возжаева, Е.В. Андрющенко, В.Х. Сосюра // Рос. педиатр. журнал. – 1998. – № 6. – С. 22-25.
- 72.Костроміна В.П. Сучасні підходи до лікування захворювань органів дихання у дітей: (метод. рекомендації)/ В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, В.О. Усанова // Укр. пульмонол. журнал. – 2005. – № 3. – С. 68-72.
- 73.Рачинский С. В., Роль антибактериальной терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей/ С.В.Рачинский, И.К. Волков// *Лечащий врач.*-2002.-№9.-С.-24-25.
- 74.Микробная флора в этиологии хронических и рецидивирующих заболеваний органов дыхания у детей / Л.К. Катосова, И.К. Волков, Л.П. Клюкина, А.В. Лазарева //Вопросы соврем. педиатрии.- 2006.- Т.5, №1.- С.251-252.
- 75.Wilson R. Measurement of *Pseudomonas aeruginosa* phenazin pigment in sputum sol toxicity for respiratori epithelium/ R. Wilson, D.A. Sykes, D. Watson // *Infect. Immum.* - 1998. –Vol.56. -P.2515-2517.
- 76.Микроэкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В.В.Бережной, С.А.Крамарев В.Е. Мартынюк [и др.]// *Здоровье женщины.* - 2002. - №4(12). - С.79-92.
- 77.Рекалова Е.М. Условнопатогенная микрофлора при неспецифических заболеваниях легких/Е.М.Рекалова //Укр. пульмонол. журнал.-2003.-№3.-С.69-71.

- 78.Рязанцев С. В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов/ С. В. Рязанцев, Н. М. Хмельницкая, Е. В. Тырнова // Вестник отоларингологии. — 2001. — № 6. — С. 7–15.
79. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації / Л.І. Тутченко, В.Д. Отт, Т.Л. Марушко, Р.В. Марушко // Журнал практ. лікаря.-2001.-№5. -С.24-30.
- 80.Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде/ Н.И. Урсова Н.И., Л.А. Щеплягина, Е.И. Краснова // Рос. педиатр. Журнал. - 2002. - №5. - С.21—24.
- 81.Voynow J.A. Mucins, mucus, and sputum/ J.A. Voynow, B.K. Rubin// *Chest.* – 2009.-Vol.135, N2.-P.505-512.
- 82.Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models/ M.A. Mall// *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.*- 2008.-Vol.21,N1.-P.13-24.
- 83.Дидковский Н.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания //Н.А.Дидковский, М.А.Жарова// Пульмонология.- 2005.- №4.-С.53-59.
- 84.Чебуркин А.А. Значение деструктивных изменений в интерстициальной ткани легких и дисбаланса в системе «протеиназы — ингибиторы протеиназ» в патогенезе затяжных и рецидивирующих бронхитов у детей раннего возраста/ А.А. Чебуркин, А.В. Чебуркин// Рус. мед. журнал.= 2009.-N 15.-С.952-954.
- 85.De Meo D.L. Alpha1antitrypsin deficiency: genetic aspects of alpha(1)antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk/ D.L. De Meo, E.K. Silverman// *Thorax.* 2004.-Vol. 59, N3.-P. 259–264.
- 86.Hutchison D.C. Alpha1antitrypsin deficiency: smoking, decline in lung function and implications for ther apeutic trials/ D.C. Hutchison, D. Cooper// *Respir. Med.* -2002.-Vol. 96, N11.-P. 872–880.
- 87.Генетический полиморфизм и профессиональные заболевания: история 10 летнего исследования/Спицин В.А., Макаров С.В., Пай Г.В. и др.// Вестн. РАМН.- 2000.- №5.-С.27–32.
- 88.Protease inhibitor phenotypes and serum alpha1antitrypsin levels in patients with COPD: a study from Hong Kong/ J.S. Kwok, J.W. Lawton,, W.W. Yew [et al.]/*Respirology.*- 2004.-Vol. 9, N2.-P. 265–270.

89. Corbo G.M. Passive smoking and lung function in alpha (1)antitrypsin heterozygote school children/ G.M. Corbo, F. Forastiere, N. Agabiti// *Thorax*.- 2003.-Vol. 58,N3.-P. 237–241.
90. Jensen E.J. Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum –immunoglobulin E and blood eosinophil and leucocyte counts/ *E.J. Jensen, R. Dahl, F. Steffensen*// *Respir. Med.*- 2000.-Vol. 94,N2.-P. 119–127.
91. Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease/ T.S. Lapperre, J.B. Snoeck Stroband, M.M. Gosman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* -2004.-Vol.170, N5.- P.499–504.
92. Гунько Ю.В. Функциональная активность протеиназно-ингибиторной системы сыворотки крови у новорожденных детей, внутриутробно подвергшихся воздействию никотина: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук/Ю.В.Гунько. - К.,1996.- 40с.
93. Lung function, smoking and mortality in a 26 year follow –up of healthy middle aged males/ K. Stavem, E. Aaser, L. Sandvik et al. // *Eur. Respir. J.* – 2005. –Vol. 25, N4.-P. 618–625.
94. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Spirometry: Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force/ K. Lin, B. Watkins, T. Johnson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008.-Vol.148.-P.535-543.
95. Resistance and reactance in oscillation lung function reflect basal lung function and bronchial hyperresponsiveness respectively/ H. Y. Kim, Y. Ho Shin, Da Woon Jung [et al.]// *Respirology*.-2009.-[Vol.14,N7](#), P.1035–1041.
96. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / R.M. Mroz., P.Szulakowski, W.Pierzchala [et al.] // *Wiad. Lek.* - 2006. – Vol.59, №№1-2. – P.92-96.
97. Казначеева Л.Ф. Нарушение бронхиального тонуса у детей, перенесших острое бронхолегочное заболевание/ Л.Ф. Казначеева, С.М. Гавалов // *Аллергология*.-2001. -№2. -С.17-21.
98. Генофенотипические маркеры регуляции тонуса бронхов у детей/ Л.Ф. Казначеева, С.М. Гавалов, А.В. Молокова, К.С. Казначеев // *Аллергология*. -2001. -№1. -С.21-23.
99. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия / М.А. Скачкова, Е.Г. Карпова, Н.Ф. Тарасенко [и др.] // *Рос. педиатр. Журнал*.- 2005.- №3.- С.11-15.

100. Царькова С.А. Гиперреактивность дыхательных путей при респираторных инфекциях у детей: механизмы развития, клиническое значение и профилактика: Учеб.-метод. пособие/ С.А.Царькова. - Екатеринбург: УГМА, 2004.- 36с.
101. Sterk P.J. Heterogeneity of airway hyperresponsiveness: time for unconventional, but traditional, studies/ P.J. Sterk // J.Appl.Physiol. 2004. -Vol.96. - P.2017-2018.
102. Упорно рецидивирующая обструкция бронхов у часто болеющих детей раннего возраста без атопии / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, В.А. Бычков, Б.М. Блохин // Педиатрия. -2006. - №5. -С.42-47.
103. Куличенко Т.В. Бронхопровокационное тестирование в педиатрической практике/ Т.В. Куличенко, О.Ф. Лукина // Вопросы современной педиатрии. -2005.- №4.- С. 43-49.
104. Vonk J.M., Boezen H.M. Predicting adult asthma in childhood/ J.M. Vonk, H.M. Boezen // Curr. Opin. Pulm. Med.- 2006.- Vol. 12, N1.- P.42-47.
105. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage/ H.Ozkan, F. Atlihan, F. Genel [et al.]// J.Investig. Allergol.Clin. Immunol.- 2005.-Vol.15, N1.-P.69-74.
106. Stiehm E.R. The four most common pediatric immunodeficiencies/ E.R. Stiehm// J. Immunotoxicol.-2008.-Vol.5,N2.-P.227-234.
107. Durham S.R. Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease a role for immunoglobulin A?/ S.R. Durham, J.P. Vaerman, Y. Sibille //The Proceedings of the American Thoracic Society. -2004.- N.1. -P.125-135.
108. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки — следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии/ Р.П.Нарциссов // Педиатрия. — 1998. — №4. — С. 101—105.
109. Сухоруков В.С. Энерготропная терапия в современной педиатрии/ В.С. Сухоруков, С.О. Ключников //Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.- 2006.-№ 6.-С. 23-27.
110. Ключников С.О. β -каротин при метаболической коррекции у часто болеющих детей/С.О.Ключников//Рус. мед. Журнал.- 2006. Т.14, №1.- С.62-63.
111. Царегородцев А.Д. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей/ А.Д. Царегородцев, Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков.- М.: Медицина,

2006. — 87 с.

112. Шабельникова Е.И. Морфо-функциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук/ Е.И. Шабельникова-М.: 2005. — 28 с.
113. Сухоруков В.С. Энерготропная терапия в современной педиатрии/ В.С. Сухоруков, С.О. Ключников // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.- 2006.- № 6.- С. 23-27.
114. Разуваева Ю.В. Цитохимический индекс лимфоцитов крови как маркер активности воспаления при хронических бронхитах у детей/ Ю.В. Разуваева, С.В. Петричук, Т.В. Спичак // Материалы XV Рос. нац. конгресса по болезням органов дыхания - М., 2005.- С.313.
115. Разуваева Ю.В. Диагностические и прогностические возможности цитоморфометрического метода при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей/ Ю.В. Разуваева // Вопросы соврем. педиатрии. — 2006. — Т. 5, Прил. №1. — С. 487.
116. Спичак Т.В. Маркеры воспаления при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей/ Т.В. Спичак, С.В. Петричук, Ю.В. Разуваева // Инфекционные болезни. - 2004.- т.2, №1.- С.86-89.
117. Ключников С.О. Комплексная терапия (элькар и пантогам), состояние здоровья часто болеющих детей и активность ферментов лимфоцитов/ С.О. Ключников, Т.Н. Накостенко, В.С. Сухоруков// Материалы XII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». — М., 2005.- С.409-410.
118. Майданник В.Г. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей/ В.Г. Майданник, Ю.В. Митин. - К.: ООО «ИЦ Медпроминфор», 2006. -288 с.
119. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного/ В.В. Гармаева // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 5, № 5. — С. 21-26.
120. Дементьева Г.М. Признаки митохондриальной недостаточности у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом и эффективность L-карнитина в комплексном лечении/ Г.М. Дементьева, В.С. Сухоруков,

Н.В.Клейменова// Тез. докл. XIV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». — М., 2007. — С. 680.

121. Сенаторова, А.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни/ А.С. Сенаторова, В.С. Сухоруков, И.Ю. Кондратова // Одес. мед. журнал. - 2009. - № 4. - С. 43-47.
122. Баяндина Г.Н. Материалы по изучению затяжных и рецидивирующих заболеваний легких у детей раннего возраста: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук/Г.Н.Баяндина. -М., 1973. -20с.
123. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях / В.С. Сухоруков, Р.П. Нарциссов, С.В. Петричук [и др.] // Архив патологии. — 2000. —№2. — С. 19—21.
124. Тетенев Ф.Ф. Вопросы исследования биомеханики дыхания/ Ф.Ф.Тетенев, Т.Н.Бодрова, К.Ф.Тетенев// Пульмонология.- 2006.- №2.- С.109-115.
125. Авдеев С.Н. Функциональные тесты оценки силы дыхательных мышц в клинической практике/С.Н.Авдеев//Пульмонология.- 2004.-№ 4.-С. 104—113.
126. Белов А.А. Роль изменений механики дыхания и системного воспаления в формировании одышки при хронической обструктивной болезни легких/ А.А. Белов, Н. А. Лакшина //Клиническая медицина.-2010.- №1.-С.6-9.
127. Перцева Т. А. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в формировании индивидуальных программ реабилитации/ Т.А.Перцева, Л.И.Конопкина, Е.В.Богуславская // Укр. пульмонолог. журнал.- 2004.-№3.-С.31-32.
128. Перцева Т.О. Тютюнопаління як фактор формування дисфункції дихальних м'язів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень/ Т.О.Перцева, О.В.Мироненко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2005. - № 2. – С. 47–49.
129. Increasing COPD awareness/ J. Zielinski, M. Bednarek, D. Gorecka [et al.]/ Eur. Respir. J.- 2006.- Vol.27.- P.833—852.
130. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in COPD/ C.Koechlin, F. Maltais, D. Saey [et al.]/ Thorax. -2005.-Vol.60.-P. 834—841.
131. Laghi F. Disorders of the Respiratory Muscles/ F. Laghi, M. J.

- Tobin// Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2003.-Vol. 168.-P. 10—48.
132. Coxson H. O. Computed tomography and monitoring of emphysema/ H. O. Coxson// Eur. Respir. J.- 2007.-Vol. 29.-P.1075—1077.
133. Neil R. MacIntyre Muscle Dysfunction Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ R. Neil //Respir. Care.-2006.-Vol.51, N8.-P.840—848.
134. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease/ H.R. Gosker, B. Kubat, G. Schaart [et al.]// Eur. Respir. J.- 2003.-Vol.22,N2.-P.280—285.
135. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructivepulmonary disease/ A.G. Agusti, J. Sauleda, C.Miralles [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2002.-Vol.166,N4.-P.485-489.
136. Sprickelman A.B. Respiratory muscle activity in the assessment of bronchial responsiveness in asthmatic children/ A.B. Sprickelman, L.A. Van Eykern, M. S. Lourens// J. Appl. Physiol.-1998.-Vol. 84.-P. 897-901.
137. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease/ M. Orozco-Levi, J. Gea, J.L. Lloreta [et al.]// Eur. Respir. J. -1999.-Vol.13,N2. -P.371-378.
138. Перцева Т.О. Досвід застосування СППРИВИ (тіотропію броміду) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень/Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна, О.В. Мироненко // Укр. пульмонол. журнал. – 2005. - № 3. – С. 32–34.
139. Перцева Т.О. Місце антагоністів кальцію у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень/ Т.О. Перцева, О.В. Мироненко // Медичні перспективи. – 2005. – № 4. – С. 56–61.
140. Перцева Т.О. Вплив антагоністів кальцію на стан дихальних м'язів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень/ Т.О. Перцева, О.В. Мироненко// Вісник вінницького національного медичного університету. – 2005. – № 2. – С. 376–377.
141. Мироненко О.В. Вплив тютюнопаління на функцію дихальних м'язів/О.В.Мироненко// Міжн. наук.-практ. конф. молодих вчених «Вчені майбутнього» (тези доп.). – Одеса, 2005. – С. 70–71.
142. Koechlin C. Changes in respiratory muscle endurance during puberty/ C. Koechlin , S. Matecki , S.Jaber //Pediatr. Pulmonol.- 2005. – Vol.40, N3.-P.197-204.
143. Koumbourlis A.C. Scoliosis and the respiratory

system/A.C.Koumbourlis// *Pediatr Resp Rev.* -2006.-Vol.7, N2.- P.152-160.

144. Stern D.A. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study/ D.A. Stern, W.J. Morgan, S.Guerra [et al.]//*Lancet.*- 2007.-Vol. 370.-P. 758-764.
145. Boer W. Transforming Growth Factor b1 and Recruitment of Macrophages and Mast Cells in Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ W. Boer, A. Schadewijk // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*-1998.- Vol.158.- P.1955-1958.
146. Пат. 2285264 Российская федерация, МПКG01N 33/68 (2006.01)G01N 33/53. Способ ранней неинвазивной диагностики процессов ремоделинга бронхов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у мужчин/Л.А. Степанищева, С.Н.Теплова, Г.Л.Игнатова;опубл. 2006.06.10. Бюл.№7.
147. Green F.H.Y. Overview of Pulmonary Fibrosis/ F. H.Y. Green// *Chest.*- 2002.-Vol.122.-P. 334-339.
148. Hagimoto N. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of Fas antigen/ N. Hagimoto, K. Kuwano, H. Miyazaki // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*-2003.- Vol.17.- P. 272.
149. Lee C. G. Early Growth Response Gene 1-mediated Apoptosis Is Essential for Transforming Growth Factor {beta}1-induced Pulmonary Fibrosis/ C. G. Lee, S. J. Cho, M. J. Kang // *J. Exp. Med.*- 2004.- N3.- P. 377 - 389.
150. Golan-Gerstl R. Epithelial Cell Apoptosis by Fas Ligand-Positive Myofibroblasts in Lung Fibrosis/ R. Golan-Gerstl, S. B. Wallach-Dayana, G. Amir// *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*- 2007.-Vol. 36, N3.- P. 270 - 275.
151. Shapiro S.D. Extracellular matrix in lung disease. Proceedings of the Twenty-First Transatlantic Airway Conference/ S.D.Shapiro // *Proceedings ATS.* – 2006. - Vol. 3, N5 . – P.397-455.
152. Winkler M. K. Metalloproteinase and growth factor interactions: do they play a role in pulmonary fibrosis?/ M. K. Winkler, L. John // *Eur. Respir. J.*.-2008.- Vol. 31.-P.658-666.
153. Winkler M. K. Metalloproteinase and growth factor interactions: do they play a role in pulmonary fibrosis?/ M. K. Winkler, J.L. Fowlkes//*Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*- 2002.-Vol.283.- P.1-11.
154. Gene transfer of soluble transforming growth factor type II receptor

- by in vivo electroporation attenuates lung injury and fibrosis/ M. Yamada, K. Kuwano [et. al.]// J. Clin. Pathol.-2007.-Vol. 60, N8.-P.916 - 920.
155. Transforming Growth Factor-Beta₁ Gene Polymorphisms Are Associated With Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis/ A. Xaubet, A. Marin-Arguedas, S. Lario [et. al.]//Amer. J. Resp. Crit. Care Med. -2003. – Vol.168, N4.- P. 431-435.
156. Bioactive transforming growth factor-beta in the lungs of extremely low birthweight neonates predicts the need for home oxygen supplementation / C. Lecart, R. Cayabyab, S. Bockley [et. al.]//Biol. Neonate.- 2000.-Vol.77.-P. 217-223.
157. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children./ A. Clement // Eur. Respir. J.- 2004.- Vol.24,N4.-P. 686-697.
158. Ulrike B. Role of Transforming Growth Factor-Alpha (TGF- α) in Neonatal Lung Disease/ B. Ulrike, P. Christian //Chest. -2004.- Vol.125.-P.754-765.
159. Gilliland F.D. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthmaand wheezing in children/ F.D. Gilliland, Y.F. Li, J.M. Peters // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2001.-N 2.-P.429-436.
160. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE)/ E. Lanner, M. Wickman, G. Pershagen, L. Nordvall //Respir. Research.- 2006.- N.7.- P.3
161. Полька Н.С. Медико-социальные аспекты табакокурения Украины/ Н.С. Полька, О.В. Бердник// Материалы Всесоюз. науч. практ. конф. с междунар. участием «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи».- М.,2006.- С. 72.
162. Журавлева М.С. Распространенность вредных привычек среди подростков как медико-социальная проблема современного общества/ М.С. Журавлева, Н.П. Сетко// Материалы Всесоюз. науч. практ. конф. с междунар. участием «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи».- М.,2006.- С. 53-54.
163. Башкірова Н.С. Аналіз причин активного тютюнопаління серед дітей шкільного віку/Н.С.Башкірова // Медичні перспективи. - 2005. – Т.Х, №2. – С. 91-96.
164. Woodward A. Deaths caused by secondhand smoke: estimates are

- consistent/ A. Woodward, S. Hill, T. Blakely // Tobacco Control. – 2004. – Vol.13. – P. 319-320.
165. Behr J. Tobacco smoke and respiratory disease/ J. Behr, D. Nowak // Eur. Resp. Mon. - 2002. - Vol.21. - P. 161–179.
166. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey-a cross-sectional study / C. Janson, S. Chinn, D. Jarvis [et al.] //Lancet . - 2001. – Vol.358. – P. 2103-2109.
167. Бабанов С.А. Роль табакокурения в развитии хронических неспецифических заболеваний: Обзор/С.А.Бабанов// Здравоохранение Рос. Федерации. – 2002. - №1. – С.53-56.
168. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation / B.W.M. Willemse, D.S. Postma, W. Timens [et al.] // Eur. Resp. J. – 2004. – Vol.23. – P. 464–476.
169. Adolescent and young adult tobacco prevention and cessation: current status and future directions / C. L. Backinger, P. Fagan, E. Matthews, R. Grana // Tobacco Control. – 2003. – Vol.12. – P. 46.
170. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции/А.Г.Чучалин// Пульмонология. – 2004. - №2. –С.111-115.
171. Сюрин С.А. Влияние длительного табакокурения на процессы перекисного окисления липидов и иммунную систему больных хроническим бронхитом/С.А.Сюрин // Пульмонология. – 2004. – №2. – С.83-85.
172. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD / E.M. Drost1, K. M. Skwarski, J. Saulea [et al.] // Thorax.– 2005. - Vol. 60. - P. 293-300
173. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress-a review / H. van der Vaart, D. S. Postma, W. Timens [et al.] // Thorax. – 2004. - Vol. 59. - P. 713–721.
174. Boots A.W. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease/ A.W. Boots, G.R. Haenen, A. Bast //Eur. Respir. J. -2003.- Vol.22.- P.14-27.
175. Wood A. M. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease/ A. M Wood, R. A. Stockley// Respir. Research.- 2006.-N 7.- P.130
176. Northway W.H. Jr. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease/ W.H. Jr. Northway, R.C. Rosan, D.Y.

N Porter // Engl. J. Med.- 1967.-Vol. 276.-P. 357–368.

177. Богданова А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей/ А.В. Богданова, С.В. Старевская, С.Д. Попов // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей/ под ред. А.Н.Кокосова. -СПб.: СпецЛит, 2004.- С.263–285.
178. Харченко М.В., Клинико-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде/ М.В. Харченко, Ю.Л.Мизерницкий, Т.В.Заболотских // Вопросы практической педиатрии.- 2006.-№ 2.-С. 20–26.
179. Старевская С.В. Хронический бронхит как исход бронхолегочной дисплазии/С.В.Старевская//14-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.-М.,2004.-С.306.
180. Харченко М.В. Клинико-функциональные и иммунологические особенности формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде/М.В.Харченко, Ю.Л.Мизерницкий, Т.В.Заболоцкий//Вопросы практической педиатрии.-2006.-№1.- С.20-26.
181. Охотникова Е. Н. Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей (обзор литературы) / Е.Н.Охотникова, Е.В.Шарикадзе //Здоровье ребенка.-2009.-№5(20).-С.7-10.
182. Богданова А.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных/ А.В.Богданова, Е.В.Бойцова, С.В.Старевская.-СПб., 2004.-16 с.
183. Пулин А. М. Роль персистирующей легочной гипертензии в развитии бронхолегочной дисплазии: автореф. дисс. На соискание учен. степени канд. мед. наук/А.М.Пулин. - СПб.,1997.- 22 с.
184. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия и ее исходы у детей/ Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева// Лекции по педиатрии/под ред. В.Ф. Демина и др. Т. 5. Болезни органов дыхания.- М.: РГМУ, 2005.-С. 23–51.
185. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста/ Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева [и др.] // Педиатрия.- 2007.- Т.86 , №4.-С. 35–42.
186. Hui D. Lung inflammation in hyperoxia can be prevented by antichemokine treatment in newborn rats/ D. Hui, S. N. Mason, R. L.

- Auten // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000.- Vol 162.-P. 2316 – 2323.
187. Chang Ling-Yi, L. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia/ L. Chang Ling-Yi // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003.- Vol 167.-P. 57 – 64.
 188. De Dooy J.J. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates/ J.J. De Dooy, L.M. Mahieu, H.P van Bever // Eur. J. Pediatr. – 2001.-Vol. 160, N8.- P.457-463.
 189. Euming Chong. Changing use of surfactant over 6 years and its relationship to chronic lung disease/ Euming Chong//Pediatrics. – 2008.-Vol. 122, N4.- P.917-921.
 190. Jobe A.H. Bronchopulmonary dysplasia/ A.H Jobe, E. Bancalari, // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004.-Vol. 170,N9.- P.1723-1729.
 191. Jobe A.H. Prevention of bronchopulmonary dysplasia/ A.H. Jobe, M. Ikegami // Curr. Opin. Pediatr. – 2001.-Vol.13.-P.124 – 129.
 192. Juliette C. M. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome/ C. M Juliette //Pediatrics. – 2009.- Vol.123, N2.-P. 674-681.
 193. Papoff P. Infection, neutrophils, and hematopoietic growth factors in the pathogenesis of neonatal chronic lung disease/ P. Papoff // Clin. Perinatol. – 2000.-Vol. 27.-P.717-731.
 194. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease/ M. Vento, M. Moro, R. Escrig [et al.]// Pediatrics.- 2009.-№124to-P.439-449.
 195. Tanswell A. Bronchopulmonary Dysplasia. One Disease or Two?/ A. Tanswell, K. Jankov, P. Robert // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003.- Vol 167.-P. 1 – 6.
 196. Bhatt A.J. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia/A.J. Bhatt // Am. J. Resp. Crit. Care Med.-2001.- Vol. 164.-P.1971-1980.
 197. The ‘new’ bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary/T.Allen Merritta, Douglas D. Deminga, Bruce R. Boyntonb//Neonat.-2009.-Vol. 14.- № 6.- P. 345-357.
 198. Is the New Definition of Bronchopulmonary Dysplasia More Useful? /R. Sahni, A. Ammari, M. S. Suri [et. al.]// J. of Perinatology.- 2005.-N25.-P.41–46.
 199. Paggiaro P.L. Sputum induction/ P.L. Paggiaro, P. Chanez’ O. Holz//Eur. Respir. J. -2002.-N 20.- P.3-8.

200. Message S.D. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background/ S.D. Message, S.L. Johnston //J. Leukocyte Biology.- 2004.- Vol.75. -P.5-17.
201. Pettersen C.A. Airways inflammation and COPD: epithelial-neutrophil interactions / C.A. Pettersen, K.B. Adler //Chest.- 2002. Vol.121.- P.142-150.
202. Ортеменка Є.П. Результати цитологічного дослідження мокротиння у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму/ Є.П. Ортеменка// Буковинський медичний вісник.- 2009.- Т. 13, №3.-С. 58.
203. Gibson P.G. Airway eosinophilia is associated with wheeze is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds/ P.G. Gibson, J.L. Simpson // Am. J. Respir.Crit. Care Med.- 2001.-Vol. 164.- P. 977-981.
204. Saraiva-Romanholo B.M. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum / B.M. Saraiva-Romanholo, V. Barnabe // Chest.- 2003.-Vol. 124.- P. 1060- 1066.
205. Sonal S. Noninvasive monitoring of airway inflammation/ S. Sonal, K. Geetika // Indian J. Allergy Asthma Immunol.- 2001.- Vol. 15.- P. 75-86.
206. Simpson J.L. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum/ J.L.Simpson // Respiriology. – 2006. –Vol. 11. – P. 54-61.
207. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma /S.T.Holgate// J. Allergy Clin. Immun. – 2007. –Vol. 120. – P. 1233-1244.
208. Pizzichini E. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivatory contamination /E.Pizzichini, M.M.Pizzichini // Eur. Respir. J. –1996. – Vol. 9. – P. 1174-1180.
209. Fedorov I.A. Epithelial stress and structural remodeling in childhood asthma / I.A.Fedorov, S.J.Wilson// Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 389-394.
210. Дулина Т.Р. Цитологическая и морфометрическая оценка воспаления у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести/ Т.Р. Дулина, М.В. Самсонова // Вопросы соврем. педиатрии.- 2007.-Т6,№2.-С.51-53.
211. Савельев Б.П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков/ Б.П. Савельев, И.С. Ширяева.- М.: Медицина, 2001.- 232 с.
212. Мизерницкий Ю.Л. Современные функциональные методы

- исследования в детской пульмонологии/ Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Цыпленкова.- М.: НТО им. С.И.Вавилова, 2007.- 28с.
213. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой. Пособие для врачей/ Д.С. Коростовцев, О.Ф. Лукина, О.В.Трусова, Т.В. Куличенко. - М., 2004.-29 с.
214. Лукина О.Ф. Показатели вентиляционной функции легких у здоровых детей и подростков/О.Ф.Лукина//Физиология роста и развития детей и подростков/ под ред. А.А. Баранова и Л.А. Щеплягиной.- М.,2000.- С.345-350.
215. Лукина О.Ф. Функциональные методы диагностики бронхиальной обструкции у детей/О.Ф.Лукина //Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. -М., 2002. –вып.2.-С.22-25.
216. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции внешнего дыхания в педиатрии/О.Ф.Лукина//Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М., 2005.- вып.5.-С.35-41.
217. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. - Vol 175.- P. 1304-1345.
218. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей/ Н.А. Геппе, В.С. Малышев, М.Н. Лисицын [и др.] //Пульмонология.- 2002.- № 5.-С.33-39.
219. Геппе Н.А.Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста /Н.А.Геппе, Н.А.Селиверстова, В.С.Малышев// Пульмонология.- 2008.- №3.- С.38-41.
220. Антонова Е.А. Импульсная осциллометрия – новый метод функциональной диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста/ Е.А. Антонова, Л.А. Желнина, Л.М. Ладинская // Пульмонология. — 2003 – № 6. - С. 42-45.
221. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока / Е.Г. Фурман, М.С. Пономарева, А.М. Ярулина [и др.]// Пульмонология. - 2009. – N 1. - С. 55 – 58.
222. Lombardi E. Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique/ E. Lombardi, P.D. Sly // Thorax. -

2003. – Vol. 58, N9. -P. 742 - 744.
223. Kenzie S. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 year olds of three ethnicities/ S. Kenzie, E. Chan, I. Dundas //Arch. Dis. Child. – 2002. – Vol.87, N3. – P. 248 – 251.
224. Beydon N. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children/ N. Beydon, F. Amsallem, M. Bellet // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2002.-Vol.165.-1388–1394.
225. Сравнительная характеристика дыхательных паттернов недоношенных детей по результатам бронхофонографии/Е.Б. Павлинова, Т.В. Оксеньчук, Л.А. Кривцова, О.Ю. Синевич//Педиатрия.-2010.-Т. 89,№ 4.- С.40-45.
226. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia/ O. Masayuki, N. Shunji, Y. Hidetake [et al.]// J/ of Pediatrics.- 2008.- Vol. 152.-P. 90–95.
227. Коренбаум В.И. Акустические эффекты в системе дыхания человека при форсированном выдохе/ В.И. Коренбаум, А.А. Тагильцев, Ю.В. Кулаков //Акустический журнал.- 1997.- Т.43, №1.- С.78-86.
228. Korenbaum V.I. A new approach to acoustical evaluation of human respiratory sounds/ V.I. Korenbaum, J.V. Kulakov, A.A. Tagiltsev // Biomedical Instrumentation & Technology.- 1998. -Vol.32, N2. - P.147-156.
229. Коренбаум В.И. Акустическая диагностика системы дыхания человека на основе объективного анализа дыхательных звуков/ В.И. Коренбаум, И.А. Почекутова, Ю.В. Кулаков// Вестник ДВО РАН.- 2004.-№ 5.-С. 68–79.
230. Pasterkamp H. Lung sound spectra at standardized air flow in normal infants, children, and adults/ H. Pasterkamp, R.E. Powell , I. Sanchez //Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996.-Vol 154,N2.- P. 424-430.
231. Fiz J. Effect of Body Position on Lung Sounds in Healthy Young Men/ J. A. Fiz, J. Gnitecki, H. Pasterkamp // Chest.- 2008.- Vol. 133.- P.729-736.
232. Kompis M. Acoustic Imaging of the Human Chest/ M. Kompis, H. Pasterkamp, G. R. Wodicka //Chest.- 2001.-Vol.120.-P.1309-1321.
233. The Relationship between Normal Lung Sounds, Age, and Gender / V. Gross, A. Dittmar, T. Penzel, F. Schuttler// Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2000.-Vol. 162,N 3.-P. 905-909.

234. Bergstresser T. Sound transmission in the lung as a function of lung volume/ T. Bergstresser, D. Ofengeim, A. Vyshedskiy //J. Appl. Physiol.- 2002.-Vol. 93.-P.667-674.
235. Филатова Н. Н. Компьютерные технологии в исследовании и диагностике патологий органов дыхания/ Н.Н. Филатова, Н.Аль-Нажжар// Програмные продукты и системы.- 2007.- №1.-С.42-44.
236. Pekka Malmberg L. Frequency distribution of breath sounds as an indicator of bronchoconstriction during histamine challenge test in asthmatic children/ L. Pekka Malmberg, Ritva Sorva, Anssi R. A. Sovij //Pediatr.Pulmon.-2005.-Vol.22.- P. 170 – 177.
237. Baughman R.P. Lung sound analysis for continuous evaluation of airflow obstruction in asthma/ R.P. Baughman , R.G. Loudon // Chest. -1985.-Vol. 88, N3.-P.364-368.
238. Гринченко В.Т. Компьютерная система для экспресс анализа и классификации звуков дыхания/ В.Т. Гринченко, В.В. Крижановский//ПиКАД.- 2003.-№ 1.-С. 30-31.
239. Malmberg L.P. Frequency distribution of breath sounds as an indicator of bronchoconstriction during histamine challenge test in asthmatic children/ L. P. Malmberg, R. Sorva, R.A.Sovij// Pediatr.Pulmon.-2005.-Vol.22.-P.170 – 177.
240. Bergstresser T. Sound transmission in the lung as a function of lung volume/ T. Bergstresser, D. Ofengeim, A. Vyshedskiy// J. Appl. Physiol. – 2002.-Vol. 93.-P. 667-674.
241. Міністерство охорони здоров'я України. Стан здоров'я дітей в Україні.<http://www.moz.gov.ua/ua/main/press/?docID=20987> (06.07.2010).
242. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления/ В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов.- Пермь, 2006. — 86 с.
243. Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения/ И.Б. Ершова, Т.В. Ширина, В.И. Ткаченко// Здоровье ребенка.- 2008.-№2(11).-С.12-14.
244. Волков И.К. Часто болеющие дети: дифференциальная диагностика и терапия/И.К.Волков //Рос.аллергол. журнал. Приложение.- 2006.- С.48-63.
245. Мизерницкий Ю.Л. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? / Ю.Л. Мизерницкий, А.Д. Царегородцев //Рос. вестник перинатологии и педиатрии. -2003. - №6.- С.31-33.
246. Клинические и социальные аспекты часто болеющих детей/

- И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, В.И. Марушков, Н.Л. Доровская //Здоровье и здоровый образ жизни: состояние и перспективы (медико-психологические, социальные, правовые и экологические аспекты)/ - Смоленск, 2007.- С.219-222.
247. Мельникова И.М. Дифференциально-диагностическое значение бронхофонографии при частых респираторных заболеваниях у детей/ И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Павликов //Вопросы практической педиатрии.- 2008. -Т.3, №3. -С.11-14.
248. Мельникова И.М. Бронхофонографическая оценка дыхательных шумов у практически здоровых детей дошкольного возраста/ Мельникова И.М., Павликов А.А., Доровская Н.Л. //Вопросы практической педиатрии. -2006. -Т.1, №5.- С.30-32.
249. Охотникова Е.Н. Бронхиальная астма у детей в Украине: на пути к мировым стандартам диагностики и контроля заболевания/ Е.Н. Охотникова //Здоров'я України.- 2007.-№ 5.- С.47.
250. Этиологическое значение *Chlamydia pneumoniae* у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких/Л.К.Котосова, Т.В.Спичак, В.А.Бобылев [и др.]/ Вопросы соврем. педиатрии.- 2003.- Т. 2.- №1- С.47-50.
251. Declaration of Helsinki and ICH Guideline for Good Clinical Practice Research & Development. Clinical Trial Operations. Dept. of Clinical Documentation, 2003. — 58 p.
252. Jeffery P. Biopsy markers of airway inflammation and remodeling/ P. Jeffery, A. Laitinen, P. Venge // Respir. Med.- 2000.-Vol.94.-P.9–15.
253. Jeffery P. Methods for the Assessment of Endobronchial Biopsies in Clinical Research Application to Studies of Pathogenesis and the Effects of Treatment/ P. Jeffery, S.Holgate, S. Wenzel// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003.-Vol. 168.-P. 512-517.
254. Кременчуцкий Г.Н. Роль микроэкологии организма человека и принципы ее коррекции: монография/ Г.Н. Кременчуцкий, С.А. Рыженко, С.И. Вальчук. -Днепропетровск: Пороги, 2003.-230с.
255. Antitoxic action of *A.viridans* on exotoxin, produced by *S.aureus* / G. Kremenchutsky, L. Yurgel, D. Stepansky [et al.]/Counteraction to chemical and Biological Terrorism in East European Countries. – N.Y.: Springer, - 2009.- P.259 – 264.
256. Pratt J. W. Dividing the indivisible: using simple symmetry to partition variance explained / J. W. Pratt, T. I. Pukkila, S. Puntanen. // Proceedings of the Second International Tampere Conference in

Statistics. - Tampere, Finland:University of Tampere, 2004. – P. 245-260.

257. Андреева Т. В. Обследование конечного респираторного тракта для определения соответствия легких сроку гестации в перинатальном периоде. Норма/ Андреева Т. В. // Архив патологии. - 1994. - №2. - С. 69-73.
258. Goodman D. Bronchiolitis/ In Nelson Textbook of Pediatrics / Edited by: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Philadelphia : WB Saunders Company, 2004.-P.1415-1417.
259. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов хронического бронхита у детей / М.О. Смирнова, Н.Н. Розина, М.В. Костюченко [и др.]// Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 22-27.
260. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста / Н.А. Селиверстова, Н.А. Геппе, В.С. Малышев, М.Г.Утюшева //Педиатрия.- 2009.-Т.89, №2. -С.51-55.
261. А-Бактерин в лечении и профилактике гнойно–воспалительных процессов: монография/ Г.Н.Кременчуцкий, С.А.Рыженко, А.Ю. Волянский [и др.] // Днепропетровск: Пороги, 2000. – 150 с.
262. Транслокация пробиотических микроорганизмов, содержащих селен в эксперименте/ Г.Н. Кременчуцкий, Д.О.Степанский, Л.Г. Юргель [и др.] //Вестник новых медицинских технологий.-2009.-Т.XVI, №.1.-С.203-204.
263. Биобезопасность в фаговой и пробиотической терапии: проблемы и решения/ А.А. Зимин, Е.А. Васильева, Е.Л. Васильева [и др.]//Вестник новых медицинских технологий. – 2009.-Том XVI, № 1.-С.200-203.
264. Інформаційні комунікації мікроорганізмів/Г. М. Кременчуцький, Д. О. Степанський, Л. Г. Юргель// Вісник Дніпропетр. ун-ту. Біологія. Медицина. – 2010. – Т 1, вип. 1. – С. 66–70.
265. Вахитов Т. Ю. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты / Т. Ю. Вахитов, Л. Н. Петров, В. М. Бондаренко // Микробиология. – 2005. –№ 5. – С. 108–114.
266. Войцеховський В. Г. Агрегати бактерій періодичної культури та їх стійкість до антимікробних речовин/ В.Г. Войцеховський // Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2000. – № 2. – С. 278–

279.

267. Пат. № 85272 Україна. Спосіб одержання рідкого пробіотика з аерококів/ Г. М. Кременчуцький, С. А. Риженко (Україна); заявник та власник Дн. держ. мед. академія. —опубл.12.01.09, Бюл. № 1.
268. Межклеточная коммуникация у бактерий и перспективы создания на ее основе антибактериальных препаратов нового поколения / А. Я. Цыганенко, Н. И. Коваленко, С. И. Степаненко, В. Н. Васильченко. — Харьков : ХГМУ, 2004. — 32 с.
269. Хмель И. А. Экспрессия Quorum sensing генов — перспективная мишень для лекарств в отношении патогенности бактерий / И. А. Хмель, А. З. Метлицкая // Молекулярная биология. —2006. — Т. 40, № 2. — С. 195–210.
270. Шендеров Б. А. Базовые механизмы регуляции гомеостаза и их модуляция нутриентами //Клиническая медицина (Санкт-Петербург). — 2004. — № 3. — С. 14–19.
271. Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома/ Б. А. Шендеров.— М. : ДеЛи принт, 2008. — 319 с.
272. Corthesy B. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system / B. Corthesy, H. R. Gaskins, A. Marcenier // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137. — P. 7815–7905.
273. Freter R. Factors affecting the colonization of the gut by lactobacilli and other bacteria / R. Freter, M.E. Nader de Macias // Probiotics. Prospects of Use in Opportunistic Infections (Eds. R. Fuller et al.). Old Herborn University Seminar. — 1995. — N 8. — P. 19–34.
274. Proteomic and its role in nutrition research / J. Wang, D. Li, L. J. Dangott, G. Wu // J. Nutr. — 2006. — Vol. 136, N 7. — P. 1759–1762.
275. Накостенко Т.Н. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей/ Т.Н. Накостенко, С.О.Ключников, В.С.Сухоруков //Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.- 2007.- Т.4, №1. С.25-29.
276. Доказова медицина: клініко-фармакологічний аспект/ В.Т. Чумак, І.С.Чекман, О.В. Шумейко, Н.О.Горчакова //Рациональная фармакотерапия.-2007.-№4.-С.7-11.
277. Чучалин А.Г. Флуимуцил: механизмы действия и значения в терапии заболеваний органов дыхания/А.Г.Чучалин, С.К.Соодаева, С.Н. Авдеева.-М.:Zambon Group,2004.-49 с.
278. Вознесенский Н.А. Длительная терапия Флуимуцилом (N-

- ацетилцистеином) при хронической обструктивной болезни легких: исследование BRONCUS/Н.А.Вознесенский// Атмосфера. Пульмонология и аллергология.-2003.-№4.-С.23-26.
279. Sutherland E.R. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/ E.R. Sutherland, J.D. Crapo, R.P. Bowler // COPD.- 2006.-3(4).-P.195-202.
280. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis/ R. Tirouvanziam, C.K. Conrad, T. Bottiglieri [et al.]// Proc. Natl. Acad. Sci U S A. - 2006.-№103.-P.4628-4633.
281. Сорока Н.Д. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей/ Н.Д. Сорока // Вопросы соврем. педиатрии. – 2008. -№ 7 .-С. 111-115.
282. Авдеев С.Н. Использование высоких доз Флуимуцила при заболеваниях легких/ С. Н. Авдеев// Атмосфера. Пульмонология и аллергология.- 2008.-№1.-С.11-12.
283. Юлиш Е.И. Липосомальная терапия: настоящее и будущее/ Е.И. Юлиш, А.Е. Абатуров //Здоровье ребенка.-2008.-№1.-С.44-46.
284. Чичеватов Д.А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях/Д.А.Чичеватов// Вестник Санкт-Петербургского ун-та.-2007.-№11(4).-С.110-117.
285. Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks [пер. с англ.].- М., 2001.- 182 с.
286. Приходько Т. Сучасний погляд на хронічне запалення/Т.Приходько//Биологическая медицина.-2009.-№5.-С.7.
287. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление/Д.Н.Маянский.-М.: Медицина, 1991.- 270с.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

α-1-АТ	альфа-1-антитрипсин
а-ГФДГ	альфа-гліцерофосфатдегідрогеназа
БЛД	бронхолегенева дисплазія
ГРБ	гіперреактивність бронхів
ГРЗ	гостре респіраторне захворювання
ДМ	дихальні м'язи
ІА	індекс активності ферментів
ІП	індекс паління
КАС1	коефіцієнт асиметрії нервової провідності по м'язах
КАС2	коефіцієнт асиметрії амплітуди скорочення м'язів
РБ	рецидивний бронхіт
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ПШ	пікова інспіраторна швидкість
СДГ	сукцинатдегідрогеназа
СК-7	цитокератин -7
СПГ	спірографія
TGF-β	трансформуючий фактор росту β
Tw	тривалість видиху
Ttot	тривалість повного циклу дихання
FEV1	форсований об'єм повітря за 1 секунду
ХБ	хронічний бронхіт
ХНЗЛ	хронічне неспецифічне захворювання легень
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ШВЛ	штучна вентиляція легень
ЕНМГ	електронеуроміографія